

**DER EINFLUSS DER ZINKVERSORGUNG AUF
DIE CADMIUMRETENTION IN LEBER UND NIERE
DER RATTE IN EINEM LANGZEITVERSUCH**

WOLFGANG HIPP

1989

Disbui. München

1989



Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Rambeck

DER EINFLUSS DER ZINKVERSORGUNG AUF DIE
CADMIUMRETENTION IN LEBER UND NIERE DER RATTE
IN EINEM LANGZEITVERSUCH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Wolfgang Hipp
aus
Trochtelfingen

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. W. Rambeck

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. A. Petter

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

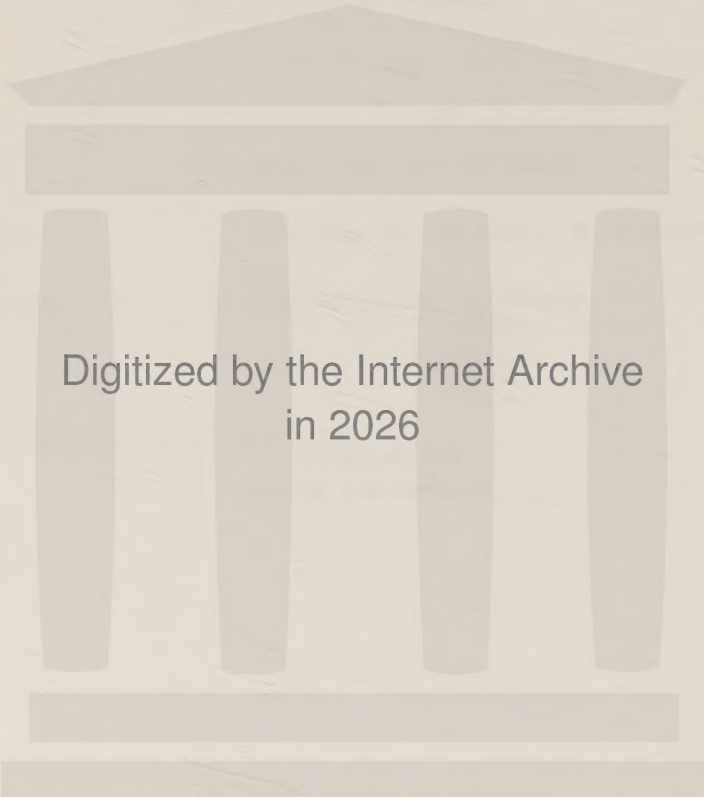
INHALT

1. EINLEITUNG

2. EINLEITUNG

1. 1. Einleitung	3
1. 2. Einleitung	3
1. 3. Einleitung	3
1. 4. Einleitung	3
1. 5. Einleitung	3
1. 6. Einleitung	3
1. 7. Einleitung	3
1. 8. Einleitung	3
1. 9. Einleitung	3
1. 10. Einleitung	3
1. 11. Einleitung	3
1. 12. Einleitung	3
1. 13. Einleitung	3
1. 14. Einleitung	3
1. 15. Einleitung	3
1. 16. Einleitung	3
1. 17. Einleitung	3
1. 18. Einleitung	3
1. 19. Einleitung	3
1. 20. Einleitung	3
1. 21. Einleitung	3
1. 22. Einleitung	3
1. 23. Einleitung	3
1. 24. Einleitung	3
1. 25. Einleitung	3
1. 26. Einleitung	3
1. 27. Einleitung	3
1. 28. Einleitung	3
1. 29. Einleitung	3
1. 30. Einleitung	3
1. 31. Einleitung	3
1. 32. Einleitung	3
1. 33. Einleitung	3
1. 34. Einleitung	3
1. 35. Einleitung	3
1. 36. Einleitung	3
1. 37. Einleitung	3
1. 38. Einleitung	3
1. 39. Einleitung	3
1. 40. Einleitung	3
1. 41. Einleitung	3
1. 42. Einleitung	3
1. 43. Einleitung	3
1. 44. Einleitung	3
1. 45. Einleitung	3
1. 46. Einleitung	3
1. 47. Einleitung	3
1. 48. Einleitung	3
1. 49. Einleitung	3
1. 50. Einleitung	3
1. 51. Einleitung	3
1. 52. Einleitung	3
1. 53. Einleitung	3
1. 54. Einleitung	3
1. 55. Einleitung	3
1. 56. Einleitung	3
1. 57. Einleitung	3
1. 58. Einleitung	3
1. 59. Einleitung	3
1. 60. Einleitung	3
1. 61. Einleitung	3
1. 62. Einleitung	3
1. 63. Einleitung	3
1. 64. Einleitung	3
1. 65. Einleitung	3
1. 66. Einleitung	3
1. 67. Einleitung	3
1. 68. Einleitung	3
1. 69. Einleitung	3
1. 70. Einleitung	3
1. 71. Einleitung	3
1. 72. Einleitung	3
1. 73. Einleitung	3
1. 74. Einleitung	3
1. 75. Einleitung	3
1. 76. Einleitung	3
1. 77. Einleitung	3
1. 78. Einleitung	3
1. 79. Einleitung	3
1. 80. Einleitung	3
1. 81. Einleitung	3
1. 82. Einleitung	3
1. 83. Einleitung	3
1. 84. Einleitung	3
1. 85. Einleitung	3
1. 86. Einleitung	3
1. 87. Einleitung	3
1. 88. Einleitung	3
1. 89. Einleitung	3
1. 90. Einleitung	3
1. 91. Einleitung	3
1. 92. Einleitung	3
1. 93. Einleitung	3
1. 94. Einleitung	3
1. 95. Einleitung	3
1. 96. Einleitung	3
1. 97. Einleitung	3
1. 98. Einleitung	3
1. 99. Einleitung	3
1. 100. Einleitung	3

Für Marianne,
Florian und Manuel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0036

INHALTSVERZEICHNIS :

1	EINLEITUNG.....	3
2	LITERATUR	
2. 1.	Cadmiumbelastung der Umwelt.....	4
2. 2.	Cadmium in der Pflanze.....	6
2. 3.	Cadmiumeintrag in die Nahrungskette über Futtermittel und Lebensmittel	7
2. 4.	Stoffwechsel des Cadmiums bei Mensch und Tier	
2. 4. 1.	Aerogene Aufnahme.....	9
2. 4. 2.	Ingestion und Digestion.....	10
2. 4. 3.	Verteilung und Rückstandsbildung.....	11
2. 4. 4.	Ausscheidung und biologische Halbwertszeit.....	13
2. 5.	Toxikologie des Cadmiums.....	14
2. 6.	Diätetische Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel	
2. 6. 1.	Bindungsform und Bioavailability.....	18
2. 6. 2.	Interaktionen mit anderen Elementen.....	20
2. 6. 3.	Interaktion mit Zink.....	24
2. 7.	Individuelle, geschlechts- und alters abhängige Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel....	27
3	PROBLEMSTELLUNG.....	30

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4	MATERIAL UND METHODEN	
4. 1.	Tiermaterial und Tierhaltung.....	32
4. 2.	Versuchsdurchführung.....	33
4. 3.	Fütterung und Tränkung.....	34
4. 4.	Untersuchungsparameter und Analysemethoden.....	35
4. 5.	Statistik.....	42
5	VERSUCHSERGEBNISSE.....	43
6	DISKUSSION.....	68
7	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	82
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	86

1 EINLEITUNG

Das Schwermetall Cadmium hat in den vergangenen Jahrzehnten vor allem durch den vermehrten industriellen Einsatz zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Als typisches Kumulationsgift mit extrem langer biologischer Halbwertszeit stellt es gerade für den Menschen am Ende der Nahrungskette eine erhebliche Gefahr dar und ist aus diesem Grund auch zunehmend in die öffentliche Diskussion geraten.

Deshalb verdient die Gefahr schwerwiegender Langzeiteffekte nach chronischer Aufnahme auch kleinerer Mengen des Spurenelements unsere besondere Beachtung.

Die Untersuchung möglicher Wechselwirkungen mit anderen Futterinhaltsstoffen, die allgemeine Versorgungslage des Individuums, sowie Fragen des intermediären Metabolismusgeschehens und der Kinetik spielen dabei eine überragende Rolle, da sie die Grenzziehung zwischen subtoxischer und toxischer, also individueller Toxizität, sehr nachhaltig zu beeinflussen scheinen.

Grenzwerte, wie sie für Cadmium von der WHO (1972) als wöchentlicher duldbarer Aufnahmewert erstellt wurden, sollten daher wohl eher als Richtwerte interpretiert werden, die einer sorgfältigen, den individuellen Gegebenheiten entsprechenden Relativierung bedürfen.

Frühere Untersuchungen haben deutlich gemacht, daß insbesondere bei Hinzutreten diätetischer Mangelversorgungen mit einer Verstärkung der durch Cadmium bedingten Schadwirkungen zu rechnen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, zu einer weiteren Klärung dieser Fragen beizutragen.

2 LITERATUR

2. 1. Cadmiumbelastung der Umwelt

Das natürliche Vorkommen von Cadmium ist gering. Es tritt als sogenannte Cadmiumblende (Sulfidverbindung) und als Nebenmetall von Zink-, Kupfer-, und Bleierzen in einer durchschnittlichen Konzentration von 0,1 mg/kg Gestein in der Erdkruste auf (UMWELTBUNDESAMT, 1981) .

Weit bedeutender jedoch ist der Anfall von Cadmium bei der Gewinnung und Verarbeitung der genannten Erze, vor allem bei der Zinkverhüttung.

Durch seine chemisch-physikalischen Eigenschaften bedingt, hat die Nachfrage nach Cadmium und damit seine Produktion und industrielle Verarbeitung in den letzten Jahrzehnten beständig zugenommen.

Die Verwendung von Cadmium ist äußerst vielfältig. So dient es beispielsweise zur Herstellung hitzebeständiger Farbpigmente für Glasuren und Kunststoffe, als Korrosionsschutz für Metalle, als Bestandteil von Akkumulatoren, als Stabilisator und Weichmacher von PVC-Kunststoffen, zur Silber- und Messinglegierung, zur Herstellung spezieller optischer Gläser und anderem mehr (LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981).

Rohphosphate, die als Mineraldünger und in Waschmitteln Verwendung finden, enthalten je nach Herkunftsgebiet und geologischer Entstehungsart unterschiedliche Mengen an Cadmium. So enthält Kola-Phosphat etwa 0,1 mg Cd/kg, westafrikanische Phosphate dagegen bis zu 75 mg/kg (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG; LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN; 1980). In Ausnahmefällen kann eine derartige Phosphatdüngung zu einem jährlichen Cadmumeintrag von bis zu 6 g/ha führen (SAUERBECK; 1982).

Boden, Luft und Wasser müssen als Auffangbecken aller industriellen Emissionen und als Endlagerstätten für Zivilisationsprodukte betrachtet werden.

Nach Schätzungen des UMWELTBUNDESAMTES (1981) gelangen jährlich etwa 90 Tonnen Cadmium in die Luft. Dabei kommen ca. 50 Tonnen aus der Eisen- Stahl- und NE-Metallverhüttung, ca. 35 Tonnen aus Holz- und Kohleverfeuerungsanlagen und ca. 5 Tonnen aus Müllverbrennungsanlagen.

Dabei wird der durch die "TA-Luft" vorgeschriebene Grenzwert von $7,5 \mu\text{g Cd/m}^2/\text{d}$ für Staubbiederschlagsmessungen in der unmittelbaren Nähe von Cd- Emittenten zum Teil erheblich überschritten (WELZEL, 1982).

Die aus den Emissionsfrachten abgeleitete Bodenbelastung der Gesamtoberfläche der BRD liegt bei etwa 180 t Cd jährlich, was einem Gehalt von 0,9 - 14 kg Cd/ha entspricht. Die Hälfte davon kommt dabei aus der Abluft, ein Drittel wird über Phosphatdünger und der Rest zu etwa gleichen Teilen über Klärschlamm und andere Quellen eingetragen.

In das Abwasser gelangen jährlich ca. 160 t Cadmium. Davon werden 60 - 90 % im Klärschlamm zurückgehalten, der Rest gelangt in die Vorfluter, in deren Sediment sich ein bis zwei Drittel davon ablagern, von wo aus das Schwermetall zum Teil als Baggergut auf die Böden zurückgelangt.

Die durchschnittliche Cd- Konzentration in kommunalen Klärschlämmen beträgt etwa 18 mg/kg Trockenschlamm. Es können aber Extremwerte von bis zu 150 mg/kg auftreten. Nach der Klärschlammverordnung vom 1. 4. 1983 dürfen daher Klärschlämme mit mehr als 20 mg Cd/kg Trockenschlamm nicht mehr landwirtschaftlich ausgebracht werden. Zudem ist die Aufbringungsmenge auf maximal 5 Tonnen pro Hektar über einen Zeitraum von 3 Jahren beschränkt (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Die Cadmiumkonzentrationen in bundesdeutschen Gewässern variieren zwischen $0,05 \mu\text{g/l}$ bei unbelasteten Quellwässern und $100 - 1000 \mu\text{g/l}$ in geklärten Industrieabwässern (KOPPE, 1982). Der Grenzwert für Trinkwasser von derzeit $6 \mu\text{g Cd/l}$ wird dabei in fast allen größeren deutschen Flüssen nicht überschritten (MALLE, 1982).



2. 2. Cadmium in der Pflanze

Etwa 70 % der Cadmiumaufnahme des Menschen stammen aus pflanzlichen Nahrungsmitteln, insbesondere aus Gemüse (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Cadmumeintrag über die Pflanze auf zwei Arten erfolgen kann. Zum einen wird Cadmium über die Wurzeln aufgenommen und in der Pflanze gebunden, zum anderen können die oberirdischen Pflanzenteile durch Staubbiederschläge kontaminiert werden. Der direkten Cadmiumaufnahme aus der Luft kommt dabei nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu (VDLUFA, 1983).

Nach der Aufnahme über die Wurzeln kommt es bei den meisten Pflanzenarten zu einer Deposition des Schwermetalls hauptsächlich im Wurzelgeflecht. Bis zu 90 % des aufgenommenen Cadmiums werden hier gefunden. Einige Arten, wie beispielsweise Reis, translocieren jedoch bis zu 99 % des aufgenommenen Metalls in den Sproß.

Allgemein wird aber in den generativen Anteilen der Pflanzen weniger Cadmium gebunden als in den vegetativen (FATHI und LORENZ, 1980).

Neben den genannten Unterschieden, deren Ursache in der Pflanzenart zu suchen ist, spielt vor allem die Bodenbeschaffenheit eine zentrale Rolle hinsichtlich der Cd-Aufnahmefähigkeit von Pflanzen.

Der größte Einfluß geht dabei vom pH-Wert des Bodens aus. Je niedriger dieser ist, um so stärker wird Cadmium gelöst und von der Pflanze aufgenommen. Dieser Sachverhalt verdient in Anbetracht der Zunahme saurer Niederschläge in dieser Zeit größtes Interesse (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG; LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN, 1980). Durch Veränderung des pH-Wertes um eine Einheit kann sich die Cadmiumaufnahme um den Faktor 3 - 10 ändern (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Von Bedeutung ist außerdem der Ton- und Humusgehalt des Bodens sowie dessen Kationenaustauschkapazität (Ca^{++} , K^{+} , Mg^{++}). Je

optimaler die Austauschpositionen belegt sind, um so weniger Cadmium wird aufgenommen (FATHI und LORENZ, 1980).

Darüber hinaus haben Düngung, Bodentemperatur und der Phosphatgehalt des Bodens Einfluß auf die Höhe der Cadmiumaufnahme durch Pflanzen (KOEPPPE, 1977).

Auch Wechselwirkungen mit anderen Metallen, beispielsweise mit Zink, beeinflussen die Akkumulation von Cadmium. HAGHIRI (1974) konnte in einem Versuch zeigen, daß es bei einem Zusatz von bis zu 50 ppm Zink zum Boden zu einer Steigerung, ab 100 ppm jedoch zu einer Reduzierung der Cadmiumaufnahme in Haferpflanzen kam.

Die Phytotoxizität von Cadmium ist ein individuelles Merkmal jeder Pflanzenart. Tomaten können beispielsweise bei 300 ppm Cd im Sproß noch gut gedeihen, während Zwiebelgewächse schon bei vergleichsweise niedrigen Belastungen pathologische Veränderungen zeigen (MACHELETT und PODLESACK, 1983). Demgemäß kann schon eine Gefährdung durch die Aufnahme kontaminierter Pflanzen gegeben sein, ohne daß die betreffenden Pflanzen sichtbare Schadwirkungen zeigen müssen (RE et al., 1981). Andererseits hängt die Verfügbarkeit des in Pflanzen akkumulierten Cadmiums stark davon ab, inwieweit das pflanzliche Material aufgeschlossen und verdaut werden kann (FATHI und LORENZ, 1980; SCHELLMANN et al., 1980).

2. 3. Cadmiumeintrag in die Nahrungskette über Futter- und Lebensmittel

Der Weg der Schwermetalle in die Nahrungskette führt zumeist über Luft und Wasser. Luftverunreinigungen verursachen überwiegend den Eintritt in die terrestrische, Wasserimmissionen in die aquatische Nahrungskette.

Der Mensch, als am Ende der Nahrungskette stehend, ist je nach der Cadmiumbelastung von Futter- und Lebensmitteln unter Umständen einer besonderen Gefährdung ausgesetzt.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Resorptionsraten für Cadmium allgemein relativ niedrig sind und zwischen etwa 0,3 und 11 % je nach Tierart schwanken (FATHI und LORENZ, 1980). MILLER et al.(1969) fanden bei wachsenden Ziegen Absorptionsraten von 0,3%. NEATHERY et al.(1974) berichten von 0,7% bei laktierenden Kühen. Somit stellt der Nutztierorganismus eine Art Filter für den Endverbraucher Mensch dar, ein Effekt, der noch unterstützt wird durch die ungleichmäßige Verteilung von retiniertem Cadmium im Tierkörper.

Bei Kenntnis dieser Gegebenheiten und entsprechend reduziertem Verzehr der Cd- Zielorgane Leber und Nieren kann die Aufnahme des Schwermetalls minimiert werden (PALLAUF;1982).

In einem von KAMPE (1982) durchgeführten einjährigen Pilotprojekt an 12 bundesdeutschen Vier-Personen-Haushalten lag der über Nahrungsduplikate ermittelte Gehalt an Cadmium in Obst, Gemüse und Kartoffeln im Durchschnitt bei 0,015 mg/kg, entsprechend einer Zufuhr von 0,038 mg/Person/Woche. Bei einer angenommenen Zufuhr in der gleichen Höhe für Getreideprodukte und Lebensmittel tierischen Ursprungs ist der WHO- Wert der wöchentlich duldbaren Aufnahmemenge zu 24% ausgefüllt. BOPPEL (1983) ermittelte dagegen eine durchschnittliche tägliche Cadmiumaufnahme von 0,030 mg/kg, entsprechend einer 42 - 53 prozentigen Ausschöpfung des WHO-Wochenwertes von 400 - 500 µg. Vergleichende Lebensmittelanalysen von PALLAUF (1982) ergaben die niedrigste Belastung für Kuhmilch mit 1 µg/l und die höchste für Schweineleber mit durchschnittlich 165 µg/kg. Rinder- und Kalbsleber lagen mit 127 µg/kg nur geringfügig niedriger, während alle übrigen Lebensmittel inklusive Blattgemüse zwischen 9 und 44 µg/kg schwankten. Die Analysenmittel lagen aber zum größten Teil weit unter den BGA- Richtwerten von 1979.

2. 4. Stoffwechsel des Cadmium bei Mensch und Tier

2. 4. 1. Aerogene Aufnahme von Cadmium

Schätzungsweise 20 - 30 Prozent des mit der Luft inhaliierten Cadmiums wird nach FRIBERG et al. (1974) in der Lunge deponiert. Davon werden etwa 65 % in Blut und Lymphe resorbiert. Diese hohe pulmonale Resorptionsrate, die auch von anderen Autoren mit mindestens 50 % beziffert wird (DRASCH, 1982), liegt weit über der gastrointestinalen Resorption, die übereinstimmend mit etwa 3 - 8 % angegeben wird (FATHI und LORENZ, 1980; DRASCH, 1982; UMLAND und COSACK, 1984).

Nach UMLAND und COSACK (1984) liegt die Cadmiumaufnahme aus der Luft in unbelasteten Gebieten unter 1 % der täglich insgesamt aufgenommenen Cadmiummenge.

Anders liegen die Verhältnisse bei Rauchern oder Menschen, die Cadmiumstäuben oder -dämpfen - meist berufsbedingt - ausgesetzt sind. Bei aerogener Cadmiumexposition spielt die Größe der Aerosolpartikel, die die Atemwege passieren, eine wichtige Rolle. Je kleiner sie sind, um so tiefer werden sie in das pulmonale System verfrachtet. Dies bedeutet, daß Partikel unter 1 μm hauptsächlich im Alveolarbereich abgelagert werden. Von hier aus gelangen sie, wie die größeren Partikel, entweder durch ziliaren Transport via Rachenraum schließlich in den Magen-Darm-Trakt und werden dort resorbiert oder ausgeschieden, oder sie werden nach Membranpassage via Blut- oder Lymphe aus der Lunge entfernt.

Ein kleiner Teil des aufgenommenen Cadmiums wird auch langfristig im Lungengewebe abgelagert.

Untersuchungen von HENZE (1983) zeigten, daß sich Cadmium bevorzugt in Partikeln unter 2 μm anreichert, also in den Teilchen, die in den Alveolarbereich gelangen. Bei einer zudem erhöhten pulmonalen Resorptionsrate bei Rauchern von ca. 70 % muß diese Gruppe als besonders gefährdet gelten.

Schon der Konsum einer Packung Zigaretten täglich führt zu einer Resorption von etwa 1 μg Cd (UMLAND und COSACK, 1984). DRASCH (1982) konnte durch postmortale Nierenanalysen von Rauchern zeigen, daß der Einfluß des Rauchens auf die Cadmiumkonzentration der Nierenrinde bereits bei mäßigem Zigarettenkonsum so hoch ist wie alle anderen Umwelteinflüsse zusammengekommen.

Darüber hinaus bewirkt eine dauernde bzw. wiederkehrende Inhalation von Cadmiumaerosolen eine erhöhte Permeabilität der Lungengefäße und des respiratorischen Epithels für Cadmium (OBERDÖRSTER und MORROW, 1983).

2. 4. 2. Ingestion und Digestion

Angaben über die tägliche Cadmiumaufnahme in der Bevölkerung der BRD variieren zwischen 30 und 80 μg . Dabei wird Cadmium zu 40 - 42 % aus pflanzlichen Lebensmitteln, zu 38 - 39 % aus tierischen Lebensmitteln und zu 14 % aus alkoholischen Getränken aufgenommen (UMLAND und COSACK, 1984).

Die intestinale Resorption für Cadmium von etwa 6 % beim Menschen (UMLAND und COSACK, 1984) bzw. 0,3 - 11 % bei Tieren (FATHI und LORENZ, 1980; FRIBERG et al., 1974) ist im Vergleich zur aerogenen Resorption relativ gering.

Allerdings muß für derartige Durchschnittswerte berücksichtigt werden, daß ihnen keine Normalverteilung zugrunde liegt, wie BERG und KOLLMER (1983) in Retentionsstudien an Ratten zeigen konnten. Die Autoren fanden vielmehr eine logarithmische Verteilung in der Art, daß die Retentionen der meisten Tiere knapp unter dem Gruppenmittelwert lagen, einige wenige diesen aber erheblich überschritten. Extrapolationen auf den Menschen sollten diese Erkenntnisse vor allem in bezug auf Risikoabschätzungen berücksichtigen.

Weiterhin beeinflussen endogene und exogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zusammensetzung der Gesamtdiät u.a.m. die

Höhe der individuellen Resorption nicht unwesentlich. Darauf wird später noch einzugehen sein.

Aus dem Nahrungsbrei wird Cadmium zunächst im vorderen Dünndarm in die Mucosazellen aufgenommen und später entweder mit diesen im Zuge der physiologischen Zellmauserung via Fäces ausgeschieden oder aus den Zellen an das Blut weitergegeben. Bei der Aufnahme aus dem Darm kann Cadmium bereits vorhandene Transportmechanismen des Organismus wie z. B. das calciumbindende Protein (CaBP) für sich nutzen und durch Konkurrenz mit Calcium um dieselben Bindungsstellen eine eventuell bereits bestehende Ca- Mangelsituation noch verschärfen (WASHKO und COUSINS, 1976, 1977).

Bindungsstelle in der Mucosazelle ist das Metallothionein, ein Metall-Protein mit hohem Cysteinanteil und einem Molekulargewicht von 6000 - 11000, das in Organen und Geweben - speziell in Leber und Niere - synthetisiert wird. Neben seiner Eigenschaft als Transportvehikel besteht die wichtigste Funktion des Metallothioneins wohl in der intrazellulären Bindung von Schwermetallen. Dadurch wird die Zelle zumindest zeitweise vor toxischen Schädwirkungen bewahrt (FATHI und LORENZ, 1980).

Der Metallothioneinspiegel im Körper ist abhängig von der Höhe und Dauer der Cadmiumexposition. Die Synthese des Proteins ist induzierbar (SWERDEL und COUSINS, 1982; FATHI und LORENZ, 1980).

Im Blut wird Cadmium ebenfalls an Metallothionein der Erythrozyten gebunden, im Plasma wird es vor allem an Albumine und Gammaglobuline gekoppelt und transportiert.

2. 4. 3. Verteilung und Rückstandsbildung

Obwohl die individuelle Verteilung von Schwermetallen im Körper von vielen Faktoren beeinflusst wird, besteht im Falle von Cadmium doch ein eindeutiger Organotropismus.

Als bevorzugte Zielorgane für die Deposition von Cadmium fungieren Leber und Nieren, wobei im allgemeinen die Nieren ein Vielfaches des in vergleichbaren Mengen Lebergewebe enthaltenen Cadmiums aufweisen. KREUZER und ROSOPULO (1981) beziffern diesen Unterschied tierartabhängig auf das 2,3 - 9 fache. Die Depotfunktion dieser Organe geht auch daraus hervor, daß rund die Hälfte bis zwei Drittel des insgesamt im Körper retinierten Cadmiums in Leber und Nieren, und hier wiederum vor allem in der Nierenrinde, angetroffen werden (FRIBERG et al., 1979; BRUWAENE van et al., 1979).

Der Cadmiumgehalt von Organen und Geweben korreliert, tierart-spezifisch, mit dem Cadmiumgehalt des Futters dergestalt, daß beispielsweise bei Rindern und Schweinen die Nieren in der Regel ein Mehr - Vielfaches, Lebern in etwa gleichviel oder etwas weniger, die Muskulatur dagegen immer nur einen Bruchteil des Cadmiumgehaltes im Futter aufweisen (KREUZER und ROSOPULO, 1981).

Mit zunehmendem Alter, also mit länger wählender Expositionsdauer, wird die Cadmium-Umverteilung von der Leber zu den Nieren hin immer deutlicher. Dafür scheinen unterschiedlich lange biologische Halbwertszeiten des Cadmiums in diesen Organen sowie die Tatsache, daß in den Nieren glomerulär filtrierte Cadmium wieder reabsorbiert wird, verantwortlich zu sein (FRIBERG et al., 1974).

Weiterhin scheint die Art der Verbindung, in der Cadmium aufgenommen wird, seine Verteilung auf die Organe zu beeinflussen. Cadmium, das CHERIAN et al. (1978) oral als Cadmium-Metalllothionein an Mäuse verabreicht hatten, wurde bevorzugt in die Nieren transportiert, während verabreichtes Cadmiumchlorid hauptsächlich in die Leber gelangte. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Dauer dieses Versuchs nur 7 Tage betrug.

Zusammenfassend kann bezüglich der Verteilung von Cadmium im Organismus gesagt werden, daß speciesunabhängig Leber und Nieren die bevorzugten Ziel- und Depotorgane für das Schwer-

metall darstellen. Die Werte aller anderen Gewebe liegen sehr niedrig, wenn nicht gar unter der Nachweisgrenze (CRÖSSMANN, 1981; KREUZER und ROSOPULO, 1981; SHARMA et al., 1979).

2. 4. 4. Ausscheidung und biologische Halbwertszeit

Resorbiertes Cadmium wird von Mensch und Tier hauptsächlich und in überaus geringer Menge über den Harn ausgeschieden. Via Faeces wird vor allem das nicht resorbierte Cadmium eliminiert. Hierzu gehört das a priori nicht resorbierte Cadmium ebenso wie der Anteil, der zunächst in den Mucosazellen gespeichert und nicht an das Blut abgegeben wurde, sondern im Zuge der Zellmauserung wieder in den Darm gelangte (MIETTINEN, 1975; ANKE et al., 1976).

Die biliäre Ausscheidung ist ebenfalls sehr gering. Durch steigende Cadmiumdosen (0,1 - 2 mg Cd/kg) konnten CHERIAN und VOSTAL (1977) in Versuchen mit Ratten diesen Exkretionsweg aber steigern.

PISCATOR (1979) beziffert die Cadmiumausscheidung über den Harn auf etwa 0,01 % oder weniger des body burden, was einer täglichen Ausscheidungsmenge von 0,5 - 2 µg entspricht. Diese Angaben beziehen sich auf einen 50jährigen Menschen; sie variieren in den angegebenen Grenzen entsprechend der Umweltbelastung des Lebensraumes und der damit korrelierten individuellen Aufnahmemenge.

Nach Erreichen der kritischen Konzentration von 200 µg Cd/g Frischgewicht in der Nierenrinde (WHO, 1972) steigt dann allerdings die Cadmiumausscheidung im Urin steil an. Das "kritische Organ" Niere reagiert auf die Überschreitung dieses Schwellenwertes mit einer manifesten Proteinurie, wobei vor allem ein β_2 -Mikroglobulin ausgeschieden wird. Das Auftreten dieses niedermolekularen Proteins gilt nach FRIBERG et al. (1974) als erstes Anzeichen einer cadmiuminduzierten Schädigung der Nierentubuli.

Die geringe Ausscheidungsrate kann mit der Festlegung des Cadmiums als Cadmium-Metalllothionein erklärt werden. Dies hat lange biologische Halbwertszeiten zur Folge. Abhängig von Tierart, Alter, Organ sowie aufgenommener Cadmiumdosis beträgt sie beim Menschen 19 - 38 Jahre (PISCATOR, 1979; ANKE et al., 1976), bei Maus und Ratte durchschnittlich 100 - 200 Tage und beim Hund etwas mehr als ein Jahr (KOLLMER und BERG, 1979; FRIBERG et al., 1979).

Die Dosisabhängigkeit stellt sich nach NOMIYAMA et al. (1976) so dar, daß die Verabreichung großer Dosen - unabhängig von Verabreichungsintervall und -art - eine Verkürzung der biologischen Halbwertszeit zur Folge hat.

Nach TRAVIS und HADDOCK (1980) nimmt die biologische Halbwertszeit im Laufe des Lebens ab. Sie kann dabei beim 80-jährigen Greis bis auf ca. 11 Jahre absinken.

KREUZER und ROSOPULO (1981) fanden bei Schlachttieren eine biologische Halbwertszeit von mindestens 12 Jahren für die Nieren im Gegensatz zu 2 Jahren für die Leber. Nach KJELLSTRÖM und NORDBERG (1978) ist beim Menschen mit 20 respektive 5 - 10 Jahren für diese Organe zu rechnen.

2. 5. Toxikologie des Cadmiums

Prinzipiell muß zwischen der akuten und der chronischen Cadmiumvergiftung unterschieden werden.

Wie schon erwähnt, kommen als Intoxikationswege vor allem die perorale und die inhalative Cadmiumaufnahme in Betracht.

Letztere führt in heutiger Zeit nur noch relativ selten zu akuten Vergiftungsfällen. In früheren Jahren kam es dagegen mangels entsprechender Sicherheitsvorkehrungen bei beruflich stark exponierten Personengruppen nicht selten zu akuten Krankheitsfällen.

Die akute inhalative Cadmiumvergiftung verläuft unter dem Bild des sogenannten Metaldampffiebers mit dem Auftreten erhöhter Temperaturen, das in schweren Fällen zu einer Schädigung des gesamten Respirationstraktes bis hin zur Ausbildung eines u. U. tödlichen Lungenemphysems und -ödems führen kann. Das gehäufte Auftreten gleichzeitiger enteraler Symptome weist dabei auf eine zusätzliche Störung des Magen-Darm-Traktes hin.

Akute orale Vergiftungen sind heute ebenfalls sehr selten. Das Vergiftungsbild entspricht einer akuten Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Muskelkrämpfen und vermehrtem Speichelfluß. Verunreinigte Nahrungsmittel aus cadmierten Behältnissen waren früher häufig die Ursache derartiger Intoxikationen (ZUMKLEY, 1983).

Weitaus bedeutender ist heutzutage die Gefahr einer chronischen oralen Cadmiumintoxikation durch fortdauernde Aufnahme kleiner Cadmiummengen.

Schon früh wurde die Niere als "kritisches Organ" für eine derartige chronische Belastung erkannt. Die kritische Cadmiumkonzentration, oberhalb derer es zu toxischen Auswirkungen auf die Funktion der Niere kommt, wird übereinstimmend mit etwa 200 $\mu\text{g/g}$ Nierenrindengewebe angegeben (FRIBERG et al., 1974; WHO 1972). Auf diesem Grenzwert basierend und unter Berücksichtigung der biologischen Halbwertszeit und der intestinalen Resorption von Cadmium sprach die WHO/FAO (1972) eine Empfehlung für die "vorläufig duldbare wöchentliche Aufnahmemenge für Cadmium" aus. Diese liegt für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 bis 70 kg bei 0,4 - 0,5 mg Cadmium. KIDO et al. (1985) und BERNARD et al. (1985) sehen diesen Wert allerdings als zu hoch an, da sie in Versuchen mit Ratten eine Abhängigkeit der nephrotoxischen Effekte des Cadmiums von Alter und Expositionsmodus feststellten.

Eine erhöhte Ausscheidung niedermolekularer Proteine infolge verminderter tubulärer Reabsorption gilt als Hinweis für die

Überschreitung dieses Schwellenwertes (PISCATOR, 1979). Das erhöhte Auftreten von β_2 -Mikroglobulin im Urin weist schon früh auf das Vorliegen einer cadmiumbedingten Nephropathie hin (FRIBERG et al., 1979). Zur Früherkennung eines derartigen Nierenschadens scheint dieses Protein als Diagnostikum daher gut geeignet zu sein (SHAIKH und SMITH, 1984).

LAUWERYS et al. (1984) halten dagegen die Bestimmung des Retinol-bindenden Proteins für zuverlässiger und damit geeigneter, da es im Harn eine größere Stabilität besitzt.

Im weiteren Verlauf der Nierenschädigung kommt es aufgrund einer irreversiblen Tubulonephrose zu einer Glucosurie und Aminoacidurie sowie zu einer erhöhten Ausscheidung von Harnsäure, Calcium und Phosphat (PISCATOR, 1983).

Die toxische Wirkung von Cadmium beruht dabei auf der Beeinflussung zinkabhängiger Enzyme, die für die Reabsorption und den Abbau von Proteinen in der Niere benötigt werden. Cadmium wird in diesen Enzymen gegen Zink ausgetauscht, wodurch sie inaktiviert werden, was eine tubuläre Proteinurie zur Folge hat (FRIBERG et al., 1974).

Toxische Schäden entstehen weiterhin durch die Interaktion von Cadmium mit Phospholipiden in Geweben mit Grenzflächenfunktionen, wie z. Bsp. in Mitochondrien und Nierentubuli (VALLEE und ULMER, 1972).

Ein sehr komplexes Krankheitsbild im Zusammenhang mit einer chronischen oralen Cadmiumintoxikation stellt die in den 40er Jahren in einem japanischen Bezirk aufgetretene Itai-Itai-Erkrankung dar. Sie betraf auffällig viele mehrgebärende, 40 - 50 jährige Frauen und äußerte sich vor allem in rheumatischen Beschwerden und Myalgien. Eine nähere Untersuchung dieser Beschwerden ergab eine massive Osteoporose mit nachfolgender Skelettdeformation und auffälliger Schrumpfung der Körpergröße.

Knochenbrüche durch Bagatelltraumen, Nierenversagen und Infektionskrankheiten infolge einer eingeschränkten Immunabwehr

sowie Enteropathien waren die klinischen Manifestationen dieses bis dato noch unbekannten Syndroms.

Weitergehende Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, daß es durch die hochgradig Cd-belastete Bewässerung der Reisfelder zu einer extrem hohen Cadmiumbelastung der Nahrung dieser Menschen gekommen war. In Verbindung mit einer gleichzeitigen Mangelernährung in bezug auf Proteine, Calcium und Vitamin D führte die chronische Cadmiumaufnahme bei der besagten Bevölkerungsgruppe zu dem neuen Krankheitsbild (PISCATOR, 1983; SCHÄFER und FORTH, 1982).

Interessant ist, daß die Cadmiumkonzentrationen in den Knochen auch bei hoher Gesamtbelastung niedrig bleiben. Daher scheint es eher unwahrscheinlich, daß eine direkte, massive Knochen-schädigung, wie sie beim Itai-Itai-Syndrom vorkommt, durch die alleinige Cadmiumwirkung verursacht werden kann (PISCATOR, 1976).

Chronische Cadmiumintoxikationen können sich auch im Auftreten einer hypochromen mikrozytären Anämie, verursacht durch Interaktionen von Cadmium mit Eisen und Kupfer, äußern, sowie durch die Störung von Leberenzymaktivitäten, wodurch es zu Leberfunktionsstörungen kommen kann (FRIBERG et al., 1979).

Die chronisch-inhalative Aufnahme von Cadmiumaerosolen kann zu entzündlich-degenerativen Schleimhautalterationen im Bereich der oberen Luftwege führen. Der sogenannte Cadmiumschnupfen, zu dem es dabei kommen kann, hat u. U. den völligen Verlust des Geruchssinnes zur Folge. Der MAK-Wert für Cadmium ist in der BRD daher auf $0,05 \text{ mg/m}^3$ Luft festgelegt worden (SCHÄFER und FORTH, 1982).

Mutagenität, Teratogenität und embryonale Schädigungen durch Cadmium konnten im Tierversuch nachgewiesen werden; für den Menschen liegen diesbezüglich noch widersprüchliche Erkenntnisse vor (SCHÄFER und FORTH, 1982; SHIRAISHI, 1975).

Obwohl bisher über die Kanzerogenität von Cadmium für den Menschen ebenfalls keine eindeutigen Erkenntnisse vorliegen, wurde von der International Agency of Research on Cancer

Cadmium als "wahrscheinlich karzinogen" eingestuft (IARC, 1976)

Offensichtlich beeinflußt Cadmium auch das Immunsystem. Sowohl durch inhalative als auch durch orale Cadmiumgaben konnte die Antikörperproduktion bei Mäusen supprimiert werden (GRAHAM et al., 1978; BOZELKA et al., 1978; Koller et al., 1976).

Neben der Toxizität von Cadmium liegen auch Hinweise für seine Essentialität vor. So berichten SCHWARZ und SPALLHOLZ (1977) über Wachstumsverbesserungen bei Ratten nach Zulage von 50 - 100 ppb Cd zu einem Futter mit einem Grundgehalt von 5 ppb Cd. ANKE et al. (1977, 1984) registrierten ähnliche Befunde bei wachsenden und trächtigen Ziegen, deren Cadmiumbedarf von den Autoren auf 68 ppb beziffert wurde. Da der Cadmiumgehalt der Vegetation in Mitteleuropa in Gebieten ohne wesentliche industriellen Emissionen in der Regel etwa 30 - 60 ppb beträgt, ist es nicht verwunderlich, daß Mangelercheinungen in der Praxis nie beschrieben wurden (KRONEMANN, 1982).

2. 6. Diätetische Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel

2. 6. 1. Bindungsform und Bioavailability

Für die Abschätzung der Cadmiumtoxizität ist seine biologische Verfügbarkeit von großem Interesse. Die Verfügbarkeit hängt wiederum stark von der Bindungsform ab, in der Cadmium resorbiert wird.

Besonderes Augenmerk sollte in diesem Zusammenhang auf die Unterschiede zwischen biologisch gebundenem Cadmium, wie z.B. Cadmium-Metallothionein, und anorganisch vorliegendem Cadmium, wie z.B. CdCl_2 , gerichtet werden. Dies ist deshalb von Interesse, weil die Cadmiumexposition von Mensch und Tier hauptsächlich über die Nahrungskette, also in organisch gebundener Form, erfolgt. Im Tierexperiment kommt dagegen hauptsächlich anorganisches CdCl_2 zum Einsatz.

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr.Dr. habil. W. Rambeck

DER EINFLUSS DER ZINKVERSORGUNG AUF DIE
CADMIUMRETENTION IN LEBER UND NIERE DER RATTE
IN EINEM LANGZEITVERSUCH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Wolfgang Hipp
aus
Trochtelfingen

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. W. Rambeck

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. A. Petter

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Für Marianne.
Florian und Manuel

INHALTSVERZEICHNIS :

1	EINLEITUNG.....	3
2	LITERATUR	
2. 1.	Cadmiumbelastung der Umwelt.....	4
2. 2.	Cadmium in der Pflanze.....	6
2. 3.	Cadmiumeintrag in die Nahrungskette über Futtermittel und Lebensmittel	7
2. 4.	Stoffwechsel des Cadmiums bei Mensch und Tier	
2. 4. 1.	Aerogene Aufnahme.....	9
2. 4. 2.	Ingestion und Digestion.....	10
2. 4. 3.	Verteilung und Rückstandsbildung.....	11
2. 4. 4.	Ausscheidung und biologische Halbwertszeit.....	13
2. 5.	Toxikologie des Cadmiums.....	14
2. 6.	Diätetische Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel	
2. 6. 1.	Bindungsform und Bioavailability.....	18
2. 6. 2.	Interaktionen mit anderen Elementen.....	20
2. 6. 3.	Interaktion mit Zink.....	24
2. 7.	Individuelle, geschlechts- und alters abhängige Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel....	27
3	PROBLEMSTELLUNG.....	30

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4	MATERIAL UND METHODEN	
4. 1.	Tiermaterial und Tierhaltung.....	32
4. 2.	Versuchsdurchführung.....	33
4. 3.	Fütterung und Tränkung.....	34
4. 4.	Untersuchungsparameter und Analysemethoden.....	35
4. 5.	Statistik.....	42
5	VERSUCHSERGEBNISSE.....	43
6	DISKUSSION.....	68
7	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	82
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	86

1

EINLEITUNG

Das Schwermetall Cadmium hat in den vergangenen Jahrzehnten vor allem durch den vermehrten industriellen Einsatz zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Als typisches Kumulationsgift mit extrem langer biologischer Halbwertszeit stellt es gerade für den Menschen am Ende der Nahrungskette eine erhebliche Gefahr dar und ist aus diesem Grund auch zunehmend in die öffentliche Diskussion geraten.

Deshalb verdient die Gefahr schwerwiegender Langzeiteffekte nach chronischer Aufnahme auch kleinerer Mengen des Spurenelements unsere besondere Beachtung.

Die Untersuchung möglicher Wechselwirkungen mit anderen Futterinhaltsstoffen, die allgemeine Versorgungslage des Individuums, sowie Fragen des intermediären Metabolismusgeschehens und der Kinetik spielen dabei eine überragende Rolle, da sie die Grenzziehung zwischen subtoxischer und toxischer, also individueller Toxizität, sehr nachhaltig zu beeinflussen scheinen.

Grenzwerte, wie sie für Cadmium von der WHO (1972) als wöchentlicher duldbarer Aufnahmewert erstellt wurden, sollten daher wohl eher als Richtwerte interpretiert werden, die einer sorgfältigen, den individuellen Gegebenheiten entsprechenden Relativierung bedürfen.

Frühere Untersuchungen haben deutlich gemacht, daß insbesondere bei Hinzutreten diätetischer Mangelversorgungen mit einer Verstärkung der durch Cadmium bedingten Schadwirkungen zu rechnen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, zu einer weiteren Klärung dieser Fragen beizutragen.

2 LITERATUR

2. 1. Cadmiumbelastung der Umwelt

Das natürliche Vorkommen von Cadmium ist gering. Es tritt als sogenannte Cadmiumblende (Sulfidverbindung) und als Nebenmetall von Zink-, Kupfer-, und Bleierzen in einer durchschnittlichen Konzentration von 0,1 mg/kg Gestein in der Erdkruste auf (UMWELTBUNDESAMT, 1981) .

Weit bedeutender jedoch ist der Anfall von Cadmium bei der Gewinnung und Verarbeitung der genannten Erze, vor allem bei der Zinkverhüttung.

Durch seine chemisch-physikalischen Eigenschaften bedingt, hat die Nachfrage nach Cadmium und damit seine Produktion und industrielle Verarbeitung in den letzten Jahrzehnten beständig zugenommen.

Die Verwendung von Cadmium ist äußerst vielfältig. So dient es beispielsweise zur Herstellung hitzebeständiger Farbpigmente für Glasuren und Kunststoffe, als Korrosionsschutz für Metalle, als Bestandteil von Akkumulatoren, als Stabilisator und Weichmacher von PVC-Kunststoffen, zur Silber- und Messinglegierung, zur Herstellung spezieller optischer Gläser und anderem mehr (LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981).

Rohphosphate, die als Mineraldünger und in Waschmitteln Verwendung finden, enthalten je nach Herkunftsgebiet und geologischer Entstehungsart unterschiedliche Mengen an Cadmium. So enthält Kola-Phosphat etwa 0,1 mg Cd/kg, westafrikanische Phosphate dagegen bis zu 75 mg/kg (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG; LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN; 1980). In Ausnahmefällen kann eine derartige Phosphatdüngung zu einem jährlichen Cadmiumeintrag von bis zu 6 g/ha führen (SAUERBECK; 1982).

Boden, Luft und Wasser müssen als Auffangbecken aller industriellen Emissionen und als Endlagerstätten für Zivilisationsprodukte betrachtet werden.

Nach Schätzungen des UMWELTBUNDESAMTES (1981) gelangen jährlich etwa 90 Tonnen Cadmium in die Luft. Dabei kommen ca. 50 Tonnen aus der Eisen- Stahl- und NE-Metallverhüttung, ca. 35 Tonnen aus Holz- und Kohleverfeuerungsanlagen und ca. 5 Tonnen aus Müllverbrennungsanlagen.

Dabei wird der durch die "TA-Luft" vorgeschriebene Grenzwert von $7,5 \mu\text{g Cd/m}^2/\text{d}$ für Staubbiederschlagsmessungen in der unmittelbaren Nähe von Cd- Emittenten zum Teil erheblich überschritten (WELZEL, 1982).

Die aus den Emissionsfrachten abgeleitete Bodenbelastung der Gesamtoberfläche der BRD liegt bei etwa 180 t Cd jährlich, was einem Gehalt von 0,9 - 14 kg Cd/ha entspricht. Die Hälfte davon kommt dabei aus der Abluft, ein Drittel wird über Phosphatdünger und der Rest zu etwa gleichen Teilen über Klärschlamm und andere Quellen eingetragen.

In das Abwasser gelangen jährlich ca. 160 t Cadmium. Davon werden 60 - 90 % im Klärschlamm zurückgehalten, der Rest gelangt in die Vorfluter, in deren Sediment sich ein bis zwei Drittel davon ablagern, von wo aus das Schwermetall zum Teil als Baggergut auf die Böden zurückgelangt.

Die durchschnittliche Cd- Konzentration in kommunalen Klärschlämmen beträgt etwa 18 mg/kg Trockenschlamm. Es können aber Extremwerte von bis zu 150 mg/kg auftreten. Nach der Klärschlammverordnung vom 1. 4. 1983 dürfen daher Klärschlämme mit mehr als 20 mg Cd/kg Trockenschlamm nicht mehr landwirtschaftlich ausgebracht werden. Zudem ist die Aufbringungsmenge auf maximal 5 Tonnen pro Hektar über einen Zeitraum von 3 Jahren beschränkt (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Die Cadmiumkonzentrationen in bundesdeutschen Gewässern variieren zwischen $0,05 \mu\text{g/l}$ bei unbelasteten Quellwässern und 100 - 1000 $\mu\text{g/l}$ in geklärten Industrieabwässern (KOPPE, 1982). Der Grenzwert für Trinkwasser von derzeit $6 \mu\text{g Cd/l}$ wird dabei in fast allen größeren deutschen Flüssen nicht überschritten (MALLE, 1982).

2. 2. Cadmium in der Pflanze

Etwa 70 % der Cadmiumaufnahme des Menschen stammen aus pflanzlichen Nahrungsmitteln, insbesondere aus Gemüse (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Cadmiumeintrag über die Pflanze auf zwei Arten erfolgen kann. Zum einen wird Cadmium über die Wurzeln aufgenommen und in der Pflanze gebunden, zum anderen können die oberirdischen Pflanzenteile durch Staubbiederschläge kontaminiert werden. Der direkten Cadmiumaufnahme aus der Luft kommt dabei nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu (VDLUF, 1983).

Nach der Aufnahme über die Wurzeln kommt es bei den meisten Pflanzenarten zu einer Deposition des Schwermetalls hauptsächlich im Wurzelgeflecht. Bis zu 90 % des aufgenommenen Cadmiums werden hier gefunden. Einige Arten, wie beispielsweise Reis, translocieren jedoch bis zu 99 % des aufgenommenen Metalls in den Sproß.

Allgemein wird aber in den generativen Anteilen der Pflanzen weniger Cadmium gebunden als in den vegetativen (FATHI und LORENZ, 1980).

Neben den genannten Unterschieden, deren Ursache in der Pflanzenart zu suchen ist, spielt vor allem die Bodenbeschaffenheit eine zentrale Rolle hinsichtlich der Cd- Aufnahmefähigkeit von Pflanzen.

Der größte Einfluß geht dabei vom pH-Wert des Bodens aus. Je niedriger dieser ist, um so stärker wird Cadmium gelöst und von der Pflanze aufgenommen. Dieser Sachverhalt verdient in Anbetracht der Zunahme saurer Niederschläge in dieser Zeit größtes Interesse (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG; LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN, 1980). Durch Veränderung des pH-Wertes um eine Einheit kann sich die Cadmiumaufnahme um den Faktor 3 - 10 ändern (UMWELTBUNDESAMT, 1981).

Von Bedeutung ist außerdem der Ton- und Humusgehalt des Bodens sowie dessen Kationenaustauschkapazität (Ca^{++} , K^{+} , Mg^{++}). Je

optimaler die Austauschpositionen belegt sind, um so weniger Cadmium wird aufgenommen (FATHI und LORENZ, 1980).

Darüber hinaus haben Düngung, Bodentemperatur und der Phosphatgehalt des Bodens Einfluß auf die Höhe der Cadmiumaufnahme durch Pflanzen (KOEPE, 1977).

Auch Wechselwirkungen mit anderen Metallen, beispielsweise mit Zink, beeinflussen die Akkumulation von Cadmium. HAGHIRI (1974) konnte in einem Versuch zeigen, daß es bei einem Zusatz von bis zu 50 ppm Zink zum Boden zu einer Steigerung, ab 100 ppm jedoch zu einer Reduzierung der Cadmiumaufnahme in Haferpflanzen kam.

Die Phytotoxizität von Cadmium ist ein individuelles Merkmal jeder Pflanzenart. Tomaten können beispielsweise bei 300 ppm Cd im Sproß noch gut gedeihen, während Zwiebelgewächse schon bei vergleichsweise niedrigen Belastungen pathologische Veränderungen zeigen (MACHELETT und PODLESACK, 1983). Demgemäß kann schon eine Gefährdung durch die Aufnahme kontaminierter Pflanzen gegeben sein, ohne daß die betreffenden Pflanzen sichtbare Schädwirkungen zeigen müssen (RE et al., 1981). Andererseits hängt die Verfügbarkeit des in Pflanzen akkumulierten Cadmiums stark davon ab, inwieweit das pflanzliche Material aufgeschlossen und verdaut werden kann (FATHI und LORENZ, 1980; SCHELLMANN et al., 1980).

2. 3. Cadmiumeintrag in die Nahrungskette über Futter- und Lebensmittel

Der Weg der Schwermetalle in die Nahrungskette führt zumeist über Luft und Wasser. Luftverunreinigungen verursachen überwiegend den Eintritt in die terrestrische, Wasserimmissionen in die aquatische Nahrungskette.

Der Mensch, als am Ende der Nahrungskette stehend, ist je nach der Cadmiumbelastung von Futter- und Lebensmitteln unter Umständen einer besonderen Gefährdung ausgesetzt.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Resorptionsraten für Cadmium allgemein relativ niedrig sind und zwischen etwa 0,3 und 11 % je nach Tierart schwanken (FATHI und LORENZ, 1980). MILLER et al.(1969) fanden bei wachsenden Ziegen Absorptionsraten von 0,3%, NEATHERY et al.(1974) berichten von 0,7% bei laktierenden Kühen. Somit stellt der Nutztierorganismus eine Art Filter für den Endverbraucher Mensch dar, ein Effekt, der noch unterstützt wird durch die ungleichmäßige Verteilung von retiniertem Cadmium im Tierkörper.

Bei Kenntnis dieser Gegebenheiten und entsprechend reduziertem Verzehr der Cd- Zielorgane Leber und Nieren kann die Aufnahme des Schwermetalls minimiert werden (PALLAUF;1982).

In einem von KAMPE (1982) durchgeführten einjährigen Pilotprojekt an 12 bundesdeutschen Vier-Personen-Haushalten lag der über Nahrungsduplikate ermittelte Gehalt an Cadmium in Obst, Gemüse und Kartoffeln im Durchschnitt bei 0,015 mg/kg, entsprechend einer Zufuhr von 0,038 mg/Person/Woche. Bei einer angenommenen Zufuhr in der gleichen Höhe für Getreideprodukte und Lebensmittel tierischen Ursprungs ist der WHO- Wert der wöchentlich duldbaren Aufnahmemenge zu 24% ausgefüllt. BOPPEL (1983) ermittelte dagegen eine durchschnittliche tägliche Cadmiumaufnahme von 0,030 mg/kg, entsprechend einer 42 - 53 prozentigen Ausschöpfung des WHO-Wochenwertes von 400 - 500 µg. Vergleichende Lebensmittelanalysen von PALLAUF (1982) ergaben die niedrigste Belastung für Kuhmilch mit 1 µg/l und die höchste für Schweineleber mit durchschnittlich 165 µg/kg. Rinder- und Kalbsleber lagen mit 127 µg/kg nur geringfügig niedriger, während alle übrigen Lebensmittel inklusive Blattgemüse zwischen 9 und 44 µg/kg schwankten. Die Analysenmittel lagen aber zum größten Teil weit unter den BGA- Richtwerten von 1979.

2. 4. Stoffwechsel des Cadmium bei Mensch und Tier

2. 4. 1. Aerogene Aufnahme von Cadmium

Schätzungsweise 20 - 30 Prozent des mit der Luft inhaliierten Cadmiums wird nach FRIBERG et al. (1974) in der Lunge deponiert. Davon werden etwa 65 % in Blut und Lymphe resorbiert. Diese hohe pulmonale Resorptionsrate, die auch von anderen Autoren mit mindestens 50 % beziffert wird (DRASCH, 1982), liegt weit über der gastrointestinalen Resorption, die übereinstimmend mit etwa 3 - 8 % angegeben wird (FATHI und LORENZ, 1980; DRASCH, 1982; UMLAND und COSACK, 1984).

Nach UMLAND und COSACK (1984) liegt die Cadmiumaufnahme aus der Luft in unbelasteten Gebieten unter 1 % der täglich insgesamt aufgenommenen Cadmiummenge.

Anders liegen die Verhältnisse bei Rauchern oder Menschen, die Cadmiumstäuben oder -dämpfen - meist berufsbedingt - ausgesetzt sind. Bei aerogener Cadmiumexposition spielt die Größe der Aerosolpartikel, die die Atemwege passieren, eine wichtige Rolle. Je kleiner sie sind, um so tiefer werden sie in das pulmonale System verfrachtet. Dies bedeutet, daß Partikel unter 1 μm hauptsächlich im Alveolarbereich abgelagert werden. Von hier aus gelangen sie, wie die größeren Partikel, entweder durch ziliaren Transport via Rachenraum schließlich in den Magen-Darm-Trakt und werden dort resorbiert oder ausgeschieden, oder sie werden nach Membranpassage via Blut- oder Lymphe aus der Lunge entfernt.

Ein kleiner Teil des aufgenommenen Cadmiums wird auch langfristig im Lungengewebe abgelagert.

Untersuchungen von HENZE (1983) zeigten, daß sich Cadmium bevorzugt in Partikeln unter 2 μm anreichert, also in den Teilchen, die in den Alveolarbereich gelangen. Bei einer zudem erhöhten pulmonalen Resorptionsrate bei Rauchern von ca. 70 % muß diese Gruppe als besonders gefährdet gelten.

Schon der Konsum einer Packung Zigaretten täglich führt zu einer Resorption von etwa 1 μg Cd (UMLAND und COSACK, 1984). DRASCH (1982) konnte durch postmortale Nierenanalysen von Rauchern zeigen, daß der Einfluß des Rauchens auf die Cadmiumkonzentration der Nierenrinde bereits bei mäßigem Zigarettenkonsum so hoch ist wie alle anderen Umwelteinflüsse zusammengekommen.

Darüber hinaus bewirkt eine dauernde bzw. wiederkehrende Inhalation von Cadmiumaerosolen eine erhöhte Permeabilität der Lungengefäße und des respiratorischen Epithels für Cadmium (OBERDÖRSTER und MORROW, 1983).

2. 4. 2. Ingestion und Digestion

Angaben über die tägliche Cadmiumaufnahme in der Bevölkerung der BRD variieren zwischen 30 und 80 μg . Dabei wird Cadmium zu 40 - 42 % aus pflanzlichen Lebensmitteln, zu 38 - 39 % aus tierischen Lebensmitteln und zu 14 % aus alkoholischen Getränken aufgenommen (UMLAND und COSACK, 1984).

Die intestinale Resorption für Cadmium von etwa 6 % beim Menschen (UMLAND und COSACK, 1984) bzw. 0,3 - 11 % bei Tieren (FATHI und LORENZ, 1980; FRIBERG et al., 1974) ist im Vergleich zur aerogenen Resorption relativ gering.

Allerdings muß für derartige Durchschnittswerte berücksichtigt werden, daß ihnen keine Normalverteilung zugrunde liegt, wie BERG und KOLLMER (1983) in Retentionsstudien an Ratten zeigen konnten. Die Autoren fanden vielmehr eine logarithmische Verteilung in der Art, daß die Retentionen der meisten Tiere knapp unter dem Gruppenmittelwert lagen, einige wenige diesen aber erheblich überschritten. Extrapolationen auf den Menschen sollten diese Erkenntnisse vor allem in bezug auf Risikoabschätzungen berücksichtigen.

Weiterhin beeinflussen endogene und exogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zusammensetzung der Gesamtdiät u.a.m. die

Höhe der individuellen Resorption nicht unwesentlich. Darauf wird später noch einzugehen sein.

Aus dem Nahrungsbrei wird Cadmium zunächst im vorderen Dünndarm in die Mucosazellen aufgenommen und später entweder mit diesen im Zuge der physiologischen Zellmauserung via Fäces ausgeschieden oder aus den Zellen an das Blut weitergegeben. Bei der Aufnahme aus dem Darm kann Cadmium bereits vorhandene Transportmechanismen des Organismus wie z. B. das calciumbindende Protein (CaBP) für sich nutzen und durch Konkurrenz mit Calcium um dieselben Bindungsstellen eine eventuell bereits bestehende Ca- Mangelsituation noch verschärfen (WASHKO und COUSINS, 1976, 1977).

Bindungsstelle in der Mucosazelle ist das Metallothionein, ein Metall-Protein mit hohem Cysteinanteil und einem Molekulargewicht von 6000 - 11000, das in Organen und Geweben - speziell in Leber und Niere - synthetisiert wird. Neben seiner Eigenschaft als Transportvehikel besteht die wichtigste Funktion des Metallothioneins wohl in der intrazellulären Bindung von Schwermetallen. Dadurch wird die Zelle zumindest zeitweise vor toxischen Schadwirkungen bewahrt (FATHI und LORENZ, 1980).

Der Metallothioneinspiegel im Körper ist abhängig von der Höhe und Dauer der Cadmiumexposition. Die Synthese des Proteins ist induzierbar (SWERDEL und COUSINS, 1982; FATHI und LORENZ, 1980).

Im Blut wird Cadmium ebenfalls an Metallothionein der Erythrozyten gebunden, im Plasma wird es vor allem an Albumine und Gammaglobuline gekoppelt und transportiert.

2. 4. 3. Verteilung und Rückstandsbildung

Obwohl die individuelle Verteilung von Schwermetallen im Körper von vielen Faktoren beeinflusst wird, besteht im Falle von Cadmium doch ein eindeutiger Organotropismus.

Als bevorzugte Zielorgane für die Deposition von Cadmium fungieren Leber und Nieren, wobei im allgemeinen die Nieren ein Vielfaches des in vergleichbaren Mengen Lebergewebe enthaltenen Cadmiums aufweisen. KREUZER und ROSOPULO (1981) beziffern diesen Unterschied tierartabhängig auf das 2,3 - 9 fache. Die Depotfunktion dieser Organe geht auch daraus hervor, daß rund die Hälfte bis zwei Drittel des insgesamt im Körper retinierten Cadmiums in Leber und Nieren, und hier wiederum vor allem in der Nierenrinde, angetroffen werden (FRIBERG et al., 1979; BRUWAENE van et al., 1979).

Der Cadmiumgehalt von Organen und Geweben korreliert, tierart-spezifisch, mit dem Cadmiumgehalt des Futters dergestalt, daß beispielsweise bei Rindern und Schweinen die Nieren in der Regel ein Mehr - Vielfaches, Lebern in etwa gleichviel oder etwas weniger, die Muskulatur dagegen immer nur einen Bruchteil des Cadmiumgehaltes im Futter aufweisen (KREUZER und ROSOPULO, 1981).

Mit zunehmendem Alter, also mit länger wählender Expositionsdauer, wird die Cadmium-Umverteilung von der Leber zu den Nieren hin immer deutlicher. Dafür scheinen unterschiedlich lange biologische Halbwertszeiten des Cadmiums in diesen Organen sowie die Tatsache, daß in den Nieren glomerulär filtrierte Cadmium wieder reabsorbiert wird, verantwortlich zu sein (FRIBERG et al., 1974).

Weiterhin scheint die Art der Verbindung, in der Cadmium aufgenommen wird, seine Verteilung auf die Organe zu beeinflussen. Cadmium, das CHERIAN et al. (1978) oral als Cadmium-Metalllothionein an Mäuse verabreicht hatten, wurde bevorzugt in die Nieren transportiert, während verabreichtes Cadmiumchlorid hauptsächlich in die Leber gelangte. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Dauer dieses Versuchs nur 7 Tage betrug.

Zusammenfassend kann bezüglich der Verteilung von Cadmium im Organismus gesagt werden, daß speciesunabhängig Leber und Nieren die bevorzugten Ziel- und Depotorgane für das Schwer-

metall darstellen. Die Werte aller anderen Gewebe liegen sehr niedrig, wenn nicht gar unter der Nachweisgrenze (CRÖSSMANN, 1981; KREUZER und ROSOPULO, 1981; SHARMA et al., 1979).

2. 4. 4. Ausscheidung und biologische Halbwertszeit

Resorbiertes Cadmium wird von Mensch und Tier hauptsächlich und in überaus geringer Menge über den Harn ausgeschieden. Via Faeces wird vor allem das nicht resorbierte Cadmium eliminiert. Hierzu gehört das a priori nicht resorbierte Cadmium ebenso wie der Anteil, der zunächst in den Mucosazellen gespeichert und nicht an das Blut abgegeben wurde, sondern im Zuge der Zellmauserung wieder in den Darm gelangte (MIETTINEN, 1975; ANKE et al., 1976).

Die biliäre Ausscheidung ist ebenfalls sehr gering. Durch steigende Cadmiumdosen (0,1 - 2 mg Cd/kg) konnten CHERIAN und VOSTAL (1977) in Versuchen mit Ratten diesen Exkretionsweg aber steigern.

PISCATOR (1979) beziffert die Cadmiumausscheidung über den Harn auf etwa 0,01 % oder weniger des body burden, was einer täglichen Ausscheidungsmenge von 0,5 - 2 µg entspricht. Diese Angaben beziehen sich auf einen 50jährigen Menschen; sie variieren in den angegebenen Grenzen entsprechend der Umweltbelastung des Lebensraumes und der damit korrelierten individuellen Aufnahmemenge.

Nach Erreichen der kritischen Konzentration von 200 µg Cd/g Frischgewicht in der Nierenrinde (WHO, 1972) steigt dann allerdings die Cadmiumausscheidung im Urin steil an. Das "kritische Organ" Niere reagiert auf die Überschreitung dieses Schwellenwertes mit einer manifesten Proteinurie, wobei vor allem ein β_2 -Mikroglobulin ausgeschieden wird. Das Auftreten dieses niedermolekularen Proteins gilt nach FRIBERG et al. (1974) als erstes Anzeichen einer cadmiuminduzierten Schädigung der Nierentubuli.

Die geringe Ausscheidungsrate kann mit der Festlegung des Cadmiums als Cadmium-Metallothionein erklärt werden. Dies hat lange biologische Halbwertszeiten zur Folge. Abhängig von Tierart, Alter, Organ sowie aufgenommener Cadmiumdosis beträgt sie beim Menschen 19 - 38 Jahre (PISCATOR, 1979; ANKE et al., 1976), bei Maus und Ratte durchschnittlich 100 - 200 Tage und beim Hund etwas mehr als ein Jahr (KOLLMER und BERG, 1979; FRIBERG et al., 1979).

Die Dosisabhängigkeit stellt sich nach NOMIYAMA et al. (1976) so dar, daß die Verabreichung großer Dosen - unabhängig von Verabreichungsintervall und -art - eine Verkürzung der biologischen Halbwertszeit zur Folge hat.

Nach TRAVIS und HADDOCK (1980) nimmt die biologische Halbwertszeit im Laufe des Lebens ab. Sie kann dabei beim 80-jährigen Greis bis auf ca. 11 Jahre absinken.

KREUZER und ROSOPULO (1981) fanden bei Schlachttieren eine biologische Halbwertszeit von mindestens 12 Jahren für die Nieren im Gegensatz zu 2 Jahren für die Leber. Nach KJELLSTRÖM und NORDBERG (1978) ist beim Menschen mit 20 respektive 5 - 10 Jahren für diese Organe zu rechnen.

2. 5. Toxikologie des Cadmiums

Prinzipiell muß zwischen der akuten und der chronischen Cadmiumvergiftung unterschieden werden.

Wie schon erwähnt, kommen als Intoxikationswege vor allem die perorale und die inhalative Cadmiumaufnahme in Betracht.

Letztere führt in heutiger Zeit nur noch relativ selten zu akuten Vergiftungsfällen. In früheren Jahren kam es dagegen mangels entsprechender Sicherheitsvorkehrungen bei beruflich stark exponierten Personengruppen nicht selten zu akuten Krankheitsfällen.

Die akute inhalative Cadmiumvergiftung verläuft unter dem Bild des sogenannten Metалldampffiebers mit dem Auftreten erhöhter Temperaturen, das in schweren Fällen zu einer Schädigung des gesamten Respirationstraktes bis hin zur Ausbildung eines u. U. tödlichen Lungenemphysems und -ödems führen kann. Das gehäufte Auftreten gleichzeitiger enteraler Symptome weist dabei auf eine zusätzliche Störung des Magen-Darm-Traktes hin.

Akute orale Vergiftungen sind heute ebenfalls sehr selten. Das Vergiftungsbild entspricht einer akuten Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Muskelkrämpfen und vermehrtem Speichelfluß. Verunreinigte Nahrungsmittel aus cadmierten Behältnissen waren früher häufig die Ursache derartiger Intoxikationen (ZUMKLEY, 1983).

Weitaus bedeutender ist heutzutage die Gefahr einer chronischen oralen Cadmiumintoxikation durch fortdauernde Aufnahme kleiner Cadmiummengen.

Schon früh wurde die Niere als "kritisches Organ" für eine derartige chronische Belastung erkannt. Die kritische Cadmiumkonzentration, oberhalb derer es zu toxischen Auswirkungen auf die Funktion der Niere kommt, wird übereinstimmend mit etwa 200 µg/g Nierenrindengewebe angegeben (FRIBERG et al., 1974; WHO 1972). Auf diesem Grenzwert basierend und unter Berücksichtigung der biologischen Halbwertszeit und der intestinalen Resorption von Cadmium sprach die WHO/FAO (1972) eine Empfehlung für die "vorläufig duldbare wöchentliche Aufnahmemenge für Cadmium" aus. Diese liegt für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 bis 70 kg bei 0,4 - 0,5 mg Cadmium. KIDO et al. (1985) und BERNARD et al. (1985) sehen diesen Wert allerdings als zu hoch an, da sie in Versuchen mit Ratten eine Abhängigkeit der nephrotoxischen Effekte des Cadmiums von Alter und Expositionsmodus feststellten.

Eine erhöhte Ausscheidung niedermolekularer Proteine infolge verminderter tubulärer Reabsorption gilt als Hinweis für die

Überschreitung dieses Schwellenwertes (PISCATOR, 1979). Das erhöhte Auftreten von β_2 -Mikroglobulin im Urin weist schon früh auf das Vorliegen einer cadmiumbedingten Nephropathie hin (FRIBERG et al., 1979). Zur Früherkennung eines derartigen Nierenschadens scheint dieses Protein als Diagnostikum daher gut geeignet zu sein (SHAIKH und SMITH, 1984).

LAUWERYS et al. (1984) halten dagegen die Bestimmung des Retinol-bindenden Proteins für zuverlässiger und damit geeigneter, da es im Harn eine größere Stabilität besitzt.

Im weiteren Verlauf der Nierenschädigung kommt es aufgrund einer irreversiblen Tubulonephrose zu einer Glucosurie und Aminoacidurie sowie zu einer erhöhten Ausscheidung von Harnsäure, Calcium und Phosphat (PISCATOR, 1983).

Die toxische Wirkung von Cadmium beruht dabei auf der Beeinflussung zinkabhängiger Enzyme, die für die Reabsorption und den Abbau von Proteinen in der Niere benötigt werden. Cadmium wird in diesen Enzymen gegen Zink ausgetauscht, wodurch sie inaktiviert werden, was eine tubuläre Proteinurie zur Folge hat (FRIBERG et al., 1974).

Toxische Schäden entstehen weiterhin durch die Interaktion von Cadmium mit Phospholipiden in Geweben mit Grenzflächenfunktionen, wie z. Bsp. in Mitochondrien und Nierentubuli (VALLEE und ULMER, 1972).

Ein sehr komplexes Krankheitsbild im Zusammenhang mit einer chronischen oralen Cadmiumintoxikation stellt die in den 40er Jahren in einem japanischen Bezirk aufgetretene Itai-Itai-Erkrankung dar. Sie betraf auffällig viele mehrgebärende, 40 - 50 jährige Frauen und äußerte sich vor allem in rheumatischen Beschwerden und Myalgien. Eine nähere Untersuchung dieser Beschwerden ergab eine massive Osteoporose mit nachfolgender Skelettdeformation und auffälliger Schrumpfung der Körpergröße.

Knochenbrüche durch Bagateltraumen, Nierenversagen und Infektionskrankheiten infolge einer eingeschränkten Immunabwehr

sowie Enteropathien waren die klinischen Manifestationen dieses bis dato noch unbekannten Syndroms.

Weitergehende Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, daß es durch die hochgradig Cd-belastete Bewässerung der Reisfelder zu einer extrem hohen Cadmiumbelastung der Nahrung dieser Menschen gekommen war. In Verbindung mit einer gleichzeitigen Mangelernährung in bezug auf Proteine, Calcium und Vitamin D führte die chronische Cadmiumaufnahme bei der besagten Bevölkerungsgruppe zu dem neuen Krankheitsbild (PISCATOR, 1983; SCHÄFER und FORTH, 1982).

Interessant ist, daß die Cadmiumkonzentrationen in den Knochen auch bei hoher Gesamtbelastung niedrig bleiben. Daher scheint es eher unwahrscheinlich, daß eine direkte, massive Knochen-schädigung, wie sie beim Itai-Itai-Syndrom vorkommt, durch die alleinige Cadmiumwirkung verursacht werden kann (PISCATOR, 1976).

Chronische Cadmiumintoxikationen können sich auch im Auftreten einer hypochromen mikrozytären Anämie, verursacht durch Interaktionen von Cadmium mit Eisen und Kupfer, äußern, sowie durch die Störung von Leberenzymaktivitäten, wodurch es zu Leber-funktionsstörungen kommen kann (FRIBERG et al., 1979).

Die chronisch-inhalative Aufnahme von Cadmiumaerosolen kann zu entzündlich-degenerativen Schleimhautalterationen im Bereich der oberen Luftwege führen. Der sogenannte Cadmiumschnupfen, zu dem es dabei kommen kann, hat u. U. den völligen Verlust des Geruchssinnes zur Folge. Der MAK-Wert für Cadmium ist in der BRD daher auf 0,05 mg/m³ Luft festgelegt worden (SCHÄFER und FORTH, 1982).

Mutagenität, Teratogenität und embryonale Schädigungen durch Cadmium konnten im Tierversuch nachgewiesen werden; für den Menschen liegen diesbezüglich noch widersprüchliche Erkenntnisse vor (SCHÄFER und FORTH, 1982; SHIRAISHI, 1975).

Obwohl bisher über die Kanzerogenität von Cadmium für den Menschen ebenfalls keine eindeutigen Erkenntnisse vorliegen, wurde von der International Agency of Research on Cancer

Cadmium als "wahrscheinlich karzinogen" eingestuft (IARC, 1976)

Offensichtlich beeinflußt Cadmium auch das Immunsystem. Sowohl durch inhalative als auch durch orale Cadmiumgaben konnte die Antikörperproduktion bei Mäusen supprimiert werden (GRAHAM et al., 1978; BOZELKA et al., 1978; Koller et al., 1976).

Neben der Toxizität von Cadmium liegen auch Hinweise für seine Essentialität vor. So berichten SCHWARZ und SPALLHOLZ (1977) über Wachstumsverbesserungen bei Ratten nach Zulage von 50 - 100 ppb Cd zu einem Futter mit einem Grundgehalt von 5 ppb Cd. ANKE et al. (1977, 1984) registrierten ähnliche Befunde bei wachsenden und trächtigen Ziegen, deren Cadmiumbedarf von den Autoren auf 68 ppb beziffert wurde. Da der Cadmiumgehalt der Vegetation in Mitteleuropa in Gebieten ohne wesentliche industriellen Emissionen in der Regel etwa 30 - 60 ppb beträgt, ist es nicht verwunderlich, daß Mangelercheinungen in der Praxis nie beschrieben wurden (KRONEMANN, 1982).

2. 6. Diätetische Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel

2. 6. 1. Bindungsform und Bioavailibility

Für die Abschätzung der Cadmiumtoxizität ist seine biologische Verfügbarkeit von großem Interesse. Die Verfügbarkeit hängt wiederum stark von der Bindungsform ab, in der Cadmium resorbiert wird.

Besonderes Augenmerk sollte in diesem Zusammenhang auf die Unterschiede zwischen biologisch gebundenem Cadmium, wie z.B. Cadmium-Metallothionein, und anorganisch vorliegendem Cadmium, wie z.B. CdCl_2 , gerichtet werden. Dies ist deshalb von Interesse, weil die Cadmiumexposition von Mensch und Tier hauptsächlich über die Nahrungskette, also in organisch gebundener Form, erfolgt. Im Tierexperiment kommt dagegen hauptsächlich anorganisches CdCl_2 zum Einsatz.

CHERIAN (1983) verglich die Resorption und die Verteilung von CdCl_2 und Cadmium-Metallothionein nach oraler Verabreichung an Mäuse. Dabei zeigte sich, daß die Resorption für beide Verbindungen etwa gleich, Cadmium-Metallothionein aber zu einem größeren Anteil direkt in die Niere gelangte, während CdCl_2 vorwiegend in die Leber transportiert wurde. Eine Erklärung für diese unterschiedliche Organverteilung kann in der Funktion des Metallothioneins als Transportvehikel für Cadmium gesehen werden. Da die Niere das bevorzugte Ziel- und Ausscheidungsorgan für Cadmium ist, kann bereits an Metallothionein gebundenes Cadmium schneller dorthin gelangen, während anorganisches CdCl_2 einen "Umweg" über die Leber nehmen muß (SCHÄFER und FORTH, 1982).

WAGNER und NULTY (1984) verglichen in Fütterungsversuchen mit Mäusen die Resorption und Verteilung von biologisch gebundenem Cadmium in Getreide mit anorganischem CdCl_2 . Dabei zeigte sich, daß nach Verfütterung geringer Cadmiummengen beide Bindungsformen gleich gut resorbiert und vorwiegend in die Niere transportiert wurden. Bei Verabreichung hoher Dosen gelangte vermehrt Cadmium in die Leber. Bei Verabreichung von CdCl_2 war diese Umverteilung zugunsten der Leber etwas deutlicher als bei dem organischen Cadmium. Die Autoren schlossen daraus, daß eine organspezifische Verteilung hauptsächlich von der Höhe der Dosis und weniger von der Bindungsform abhängt.

BUNDSCHERER et al. (1984) fanden dagegen in Fütterungsversuchen eine tendenziell höhere Retention von anorganischem CdCl_2 im Gegensatz zu biologisch in Weizen gebundenem Cadmium in den Nieren von Hühnerküken. MEIRINGER (1985) konnte in vergleichbaren Versuchen ebenfalls keine eindeutigen Abhängigkeiten der Retention von der Bindungsform erkennen, registrierte aber eine tendenziell schlechtere Verfügbarkeit von CdCl_2 gegenüber organischem Cd_3 - und Cd_6 -phytat.

Aus Untersuchungen an Ratten, die anorganisches oder in Algen gebundenes Cadmium mit dem Futter erhielten, geht hervor, daß anorganisches Cadmium zwar schneller resorbiert wird, aber die

Verteilung auf Leber und Nieren unabhängig von der Bindungsform ist (NENTWIG, 1977; RUNKEL und PAYER, 1984).

RABAR und KOSTIAL (1981) verfütterten vor und nach einer einmaligen Cadmiumgabe Fleisch, Brot oder Milch im Vergleich zu einer Standarddiät an Ratten. Die der menschlichen Nahrung entsprechenden Diäten führten zu signifikanten Steigerungen der Cadmiumretentionen, vor allem aber der Cadmiumaufnahme in den Dünndarm.

2. 6. 2. Interaktionen mit anderen Elementen

Es besteht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß die Toxizität von Cadmium wesentlich von dem Vorhandensein verschiedener Spuren- und Mengenelementen in der Nahrung abhängig ist. Vor allem die essentiellen Spurenelemente Selen, Kupfer, Eisen und Zink sowie das Mengenelement Calcium spielen im Cadmium-metabolismus eine wichtige Rolle.

Die Ursache für die engen Wechselbeziehungen liegt in der physikalisch-chemischen Verwandtschaft der genannten Elemente begründet. Dadurch kann Cadmium beispielsweise im Austausch gegen Zink in zinkabhängige Enzyme eingebaut werden und diese inaktivieren (TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978).

Das Interaktionsgeschehen zwischen diesen Elementen soll hier kurz vorgestellt werden, wobei die Rolle des Zinks in Kap.2.6.3. separat besprochen werden wird.

Selen

Die Wechselwirkung zwischen Selen und Cadmium besteht im wesentlichen in der Bildung eines Cd-Se-Proteinkomplexes, in dem Selen und Cadmium in einem Verhältnis von 1:1 vorliegen. Dieser Komplex wird offenbar nur in den Erythrozyten gebildet (GRASIEWICZ and SMITH, 1978). Aufgrund dieser Komplexbildung wird verständlich, daß Selen die Konzentration von Cadmium in

den kritischen Organen erhöhen kann. Die Bildung des Cd-Se-Proteinkomplexes schützt offensichtlich nur gegen akute Cadmiumintoxikationen, indem das freie Cadmium vorläufig in dem Komplex gebunden, im weiteren Verlauf aber wieder freigesetzt wird. Nun kann es an zwischenzeitlich synthetisiertes Metallothionein gebunden werden und in dieser Form die Zielorgane auch schädigen (NORDBERG, 1972).

Insgesamt betrachtet spielt Selen wohl nur eine relativ untergeordnete Rolle in der Verhinderung toxischer Cadmiumeffekte, da die Schutzfunktion nur akute Cadmiumeffekte beeinflußt und erst ab einer deutlichen Selen-Unterversorgung zu beobachten ist (PARIZEK, 1974).

Kupfer

Interaktionen zwischen Cadmium und Kupfer sind naheliegend, da die für einen Kupfermangel typischen Auswirkungen auf Wachstum, Mortalität, Hämoglobingehalt und Fortpflanzungsgeschehen auch nach Verabreichung hoher Cadmiumzulagen zum Futter von Versuchstieren zu beobachten sind (TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978).

CAMPBELL und MILLS (1974) berichten über eine signifikante Coeruloplasminabnahme im Plasma sowie über eine Senkung des Kupferspiegels in den Nieren bei Ratten, die eine Diät von 1,5 mg Cd/kg und 2,6 mg Cu/kg erhielten. Nach Erhöhung der Cadmiumzulage auf bis zu 18 mg/kg Futter verstärkten sich diese Effekte und die Kupferreserven der Leber nahmen stark ab. Bei einer Steigerung der Kupferversorgung auf 7,8 mg/kg normalisierten sich die veränderten Parameter wieder.

JACOBS et al. (1977) ermittelten dagegen, daß bei einer Erhöhung der Kupferversorgung bei japanischen Wachteln von 5,6 auf 10 mg/kg Futter und einer Cadmiumbelastung von 0,15 mg/kg die Cadmiumkonzentrationen in Leber, Nieren und Dünndarm anstiegen. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die

eingesetzten Kupferzulagen etwa dem Dreifachen des normalen Bedarfs dieser Tiere entsprachen.

Als Mechanismus der Cd-Cu-Wechselwirkung vermuten DAVIES und CAMPBELL (1977) eine vermehrte Bindung von Kupfer an ein niedermolekulares Protein in den Mucosazellen des Darmes, wodurch der Übertritt von Kupfer in die Blutbahn verhindert wird.

Ebenso scheint der diaplazentare Übergang von Kupfer durch Cadmium beeinträchtigt zu werden. ANKE et al. (1970) berichten in diesem Zusammenhang über einen Kupfermangel bei Lämmern, deren Mütter während der Trächtigkeit einer erhöhten Cadmiumbelastung ausgesetzt gewesen waren. In den Lämmern waren jedoch keine erhöhten Cadmiumgehalte festzustellen.

Eisen

Die vermehrte Cadmiumeinlagerung in den Körper unter den Bedingungen eines Eisenmangels ist zum großen Teil auf die vermehrte Retention im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen (FLANAGAN et al. (1978). FOX et al. (1984) fanden bei Untersuchungen mit Wachteln, daß bei geringer Cadmiumbelastung des Futters und marginaler Eisenversorgung der Tiere die Cadmiumretention in Nieren und Duodenum erhöht war.

Die bei höherer Cadmiumbelastung auftretende Anämie konnte in verschiedenen Versuchen mit Ratten, Mäusen, Ferkeln und Vögeln durch zusätzliche orale oder parenterale Eisengaben teilweise oder vollständig verhindert werden. Auch die protektive Wirkung von Vitamin C - Gaben dürfte ganz oder überwiegend über die Einflußnahme auf den Eisenstoffwechsel erklärbar sein (SCHENKEL; 1986).

Der Antagonismus von Cadmium und Eisen scheint in der Konkurrenz der beiden Metalle um dasselbe Transportsystem, bestehend aus Transferrin und Ferritin, begründet zu sein (AISEN und LISTOWSKY; 1980; HAMILTON und VALBERG, 1974).

Calcium

Viele Untersuchungen haben gezeigt, daß eine diätetische Unterversorgung mit Calcium eine erhöhte Resorption und Retention von Cadmium verursachen kann. Gleichermaßen kann eine hohe Cadmiumingestion zu einer verminderten Calciumaufnahme führen (KELLO et al., 1979; FRIBERG et al., 1974)

WINKLER et al. (1984) konnten in Versuchen mit Hühnerküken zwar keinen eindeutigen Einfluß von Cadmium auf die Serumcalciumwerte, wohl aber eine leichte Verminderung des calciumbindenden Proteins (CaBP) der Dünndarmmucosa bei 27 ppm Cadmium im Futter feststellen. Als mögliche Erklärung für diese Verminderung nennen sie eine cadmiumbedingte Hemmung der renalen Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol, das die Bildung von CaBP induziert. Darüberhinaus führte eine mangelhafte Calciumversorgung (0,6%) gegenüber adäquater Versorgung (1,0%) zu zwei- bis dreifach höheren Cadmiumgehalten in den Nieren. Eine Calcium-Übersorgung konnte hingegen die Cadmiumretention nur noch geringfügig weiter absenken. Weiterhin hatte ein weites Ca:P-Verhältnis (1,4:0,7) eine signifikant niedrigere Cadmiumretention in den Nieren zur Folge als ein sehr enges Verhältnis. Eine zusätzliche Vitamin D₃-Zulage schließlich führte bei leichter Ca-Unterversorgung zu erhöhten Cadmiumkonzentrationen in den Nieren, während bei adäquater oder reichlicher Ca-Versorgung eine Verminderung der Rückstände zu verzeichnen war.

Die verminderte Calciumresorption aus dem Gastrointestinaltrakt bei hoher oraler Cadmiumaufnahme kann sowohl durch eine direkte toxische Schädigung des Darmepithels als auch durch eine Störung der Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den Nierentubuli verursacht werden (TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978).

WASHKO und COUSINS (1977) fanden bei calciumdefizienten Ratten nach Verfütterung von 5 μ Ci ¹⁰⁹Cd als CdCl₂ erhöhte Cadmiumkonzentrationen in den Organen und Körperflüssigkeiten und

signifikant weniger Cadmium in den Faeces als bei Tieren mit normaler Calciumversorgung. Subkutane Cadmiuminjektionen dagegen führten zu keinen unterschiedlichen Cadmiumretentionen. Die Autoren führen dies auf eine Konkurrenz der beiden Elemente um denselben Transportmechanismus im Duodenum, das Calcium-bindende Protein (CaBP), zurück. Diese Erklärung liegt insofern nahe, da beide Elemente praktisch identische Ionen-durchmesser haben.

MILLER et al. (1975) injizierten Goldhamstern über 5 Wochen mehrmals 5 μg CdCl_2/kg KGW. Die Tiere, die zugleich eine calciumarme Diät erhalten hatten, wiesen in allen Geweben, außer in den Nieren und der Leber, signifikant höhere Cadmiumgehalte auf.

2. 6. 3. Interaktion mit Zink

Lange schon ist bekannt, daß zwischen Zink und Cadmium intensive Wechselwirkungen bestehen. PARIZEK (1957) berichtete als erster über antagonistische Effekte von Zink gegenüber Cadmium. Die Applikation der 100 - 200 fachen Menge Zink gegenüber der zuvor verabreichten Cadmiummenge konnte eine cadmiumbedingte Hodennekrose bei Ratten verhindern.

Seit diesen frühen Berichten hat es viele Untersuchungen gegeben, die derartige antagonistische Zink-Cadmium-Wechselwirkungen unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen bestätigt haben.

Interessant sind davon vor allem die Untersuchungen, die Interaktionen der beiden Metalle unter den Bedingungen einer niedrigen, ernährungsphysiologisch relevanten Cadmiumbelastung in Verbindung mit einer adäquaten oder gar marginalen Zinkversorgung beschreiben (PETERING; 1973)

Die Möglichkeit zur wechselseitigen Beeinflussung hat ihre Ursache in der chemisch nahen Verwandtschaft der beiden Elemente und in ihrem vergesellschafteten Vorkommen in der

Natur. Darüber hinaus sind beide zur Induktion von Metallothionein befähigt und können von diesem gebunden werden. Von diesem Metallothionein existieren drei verschiedene Formen, von denen zwei unterschiedlich starke Affinitäten zu den beiden Elementen aufweisen, während die dritte auf Cadmium und auf Zink gleichartig bezüglich seiner Induzierbarkeit und Bindungsfähigkeit reagiert (ELINDER und PISCATOR, 1978). Antagonistische Wechselwirkungen zwischen den beiden Metallen bezüglich zinkabhängiger Enzyme sind bereits in Kap. 2. 5. beschrieben.

Bei einer Belastung mit Cadmium kommt es nach Autopsiebefunden von ELINDER et al. (1977) neben einer dosisabhängigen Akkumulation von Cadmium in Leber und Nieren gleichzeitig auch zu einer fast äquimolaren Erhöhung der Zinkkonzentration in diesen Organen, was als Kompensation für den erhöhten Cadmiumgehalt interpretiert wird. Dies wird vermutlich ermöglicht durch die vermehrte Bildung der Metallothioneinform, die Zink und Cadmium in einem molaren Verhältnis von 1:1 binden kann. Werden in der Nierenrinde allerdings Konzentrationen von mehr als 50 - 70 $\mu\text{g/g}$ erreicht, wird im weiteren Verlauf der Cadmiumexposition verhältnismäßig weniger Zink eingelagert, was vermutlich mit der bevorzugten Induktion des cadmiumspezifischen Metallothioneins zusammenhängt. Die cadmiumabhängige aquimolare Konzentrationszunahme von Zink in der Nierenrinde, die allgemein auf höhere Säugetiere zuzutreffen scheint, ist bei Labortieren kaum ausgeprägt.

In Untersuchungen über Cadmium-Zink-Wechselwirkungen dieser Species und daraus folgernden Extrapolationen auf den Menschen sollten diese Besonderheiten daher eingehend berücksichtigt werden (ELINDER und PISCATOR, 1978).

STONARD und WEBB (1976) fanden in einem Langzeitversuch mit Ratten deutlich positive Korrelationen zwischen der Cadmiumakkumulation und der Erhöhung der Zinkkonzentration in den Lebern der Tiere und dem Metallothioneingehalt in Lebern und Nieren.

Nach SULLIVAN et al. (1984) ist der Zinkgehalt der Diät in bezug auf die Cadmiumretention in der Leber noch von größerer Bedeutung als die chemische Form, in der das Schwermetall aufgenommen wird.

BUNDSCHERER (1984) stellte in Versuchen mit Hühnerküken fest, daß subtoxische Cadmiumzulagen von 0,9 mg/kg zu einem Futter mit marginalem Zinkgehalt die Cadmiumretention in Leber und Nieren signifikant erhöhten. Eine Supplementierung dieser Diät mit 25 mg Zn/kg erbrachte eine Reduzierung der Retentionswerte um 25 %, Zinkzulagen von 50 bzw. 200mg/kg eine Reduzierung um 41 respektive 45 %. Er erklärt die geringe Steigerung der Zink-Schutzwirkung bei Zulage von 200 mg/kg damit, daß bereits bei einer Zinkzulage von 50 mg/kg eine adäquate Zinkversorgung der Tiere gewährleistet war. Eine diesen Bedarf übersteigende Zinkversorgung konnte den cadmiumsparenden Effekt demnach nicht weiter verstärken.

Dies stimmt mit dem Bericht von KING et al. (1979) überein, der in Versuchen mit Ratten durch Zulage von 1200 mg Zn/kg zu einer Basaldiät mit adäquatem Zinkgehalt (40 ppm) keine Reduzierung der Cadmiumretention in den Organen der Tiere feststellen konnte.

Die Interaktion zwischen Cadmium und Zink und die Schutzwirkung von Zink gegenüber Cadmium beginnt wohl bereits bei der Absorption im Dünndarm. Das sowohl durch Zink wie durch Cadmium induzierbare Metallothionein kann nach seiner Synthese in der Mucosazelle Cadmium binden und auf diese Art vorerst am Übertritt in die Blutbahn hindern. Ein Teil des derart gebundenen Cadmiums kann dann mit der Darmzelle abgeschilfert und via Faeces ausgeschieden werden (WASHKO und COUSINS, 1975).

Ein bestehender Zinkmangel kann andererseits noch verstärkt werden, indem es durch die o.g. Korrelationen der Organkonzentrationen der beiden Metalle zu einer "Sequestrierung" des Zinks in diesen Organen kommt (TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978).

2. 7. Individuelle, geschlechts- und altersabhängige
 Einflüsse auf den Cadmiumstoffwechsel

Für die Risikoabschätzung einer Cadmiumbelastung sind nicht nur die Höhe der Belastung, sondern auch individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht und Stoffwechsellaage des exponierten Organismus ausschlaggebend.

Die Cadmiumgehalte von Nieren und Lebern nehmen bei Tieren und beim Menschen mit dem Alter zu; in den Nieren in der Regel weit mehr als in der Leber (KREUZER und ROSOPULO, 1981)

In Untersuchungen an Rindern fanden KREUZER et al. (1978) eine fast lineare Beziehung zwischen den Cadmiumgehalten in den Nieren und der Leber und dem Alter der Tiere. Berücksichtigt man allerdings den höheren Futterverzehr von Kühen gegenüber dem von Jungbullern, so müßten - bei Annahme gleicher Cadmiumretentionsraten - die Nieren der älteren Tiere entsprechend der höheren Futteraufnahme auch entsprechend mehr Cadmium aufweisen.

Da dies nicht zutrifft, liegt der Schluß nahe, daß die Cadmiumretentionsrate in den Nieren bei älteren Tieren um gerade so viel abnimmt, daß die fast lineare Altersabhängigkeit der Nieren-Cd-Gehalte scheinbar erhalten bleibt (KREUZER et al., 1981).

Entsprechende Abhängigkeiten wurden auch für den Menschen nachgewiesen. TRAVIS und HADDOCK (1980) berichten über Autopsiebefunde, die stetige Konzentrationszunahmen an Cadmium in menschlichen Nieren bis zum etwa 45. Lebensjahr erkennen ließen. In den Nieren älterer Menschen war dagegen ein signifikanter Abfall der Cadmiumgehalte zu verzeichnen.

DRASCH (1982), der diese Befunde für ein repräsentatives Kollektiv im südbayerischen Raum bestätigen konnte, nennt als Erklärung für den Abfall der Werte im höheren Lebensalter die geringere Nahrungsaufnahme in diesem Alter und eine möglicherweise höhere Ausscheidungsquote.

Hinzu kommt, daß die heute über 50jährigen in ihrer Jugend einer wesentlich geringeren Cadmiumbelastung ausgesetzt waren als jüngere Jahrgänge. Für entscheidend hält er jedoch, daß sich in der Gruppe der über 50jährigen bedeutend weniger Raucher befinden als bei den 20 - 50jährigen.

TRAVIS und HADDOCK (1980) halten dagegen eine altersabhängige Nierenfunktionsänderung für wahrscheinlicher.

Trotz der höheren Leber- und Nierenretention im Alter ist die intestinale Absorptionsrate für Cadmium im Säuglingsalter um ein Vielfaches höher als nach der Entwöhnung (KOSTIAL et al., 1978). Aus Untersuchungen an säugenden Ratten berichten die Autoren über Absorptionsraten von bis zu 52 % gegenüber 1 % bei erwachsenen Tieren. Sie führen dies u.a. auf den niedrigen Eisengehalt in der Muttermilch zurück und halten deswegen diesen Lebensabschnitt für besonders gefährlich im Hinblick auf eine Cadmiumexposition. Interessanterweise kam es aber trotz der enormen Absorptionsraten zu höchstens geringfügigen Erhöhungen der Cadmiumgehalte in Leber und Nieren. Die Ganzkörperretention sowie die Cadmiumkonzentrationen im Blut und im Gehirn waren dagegen ebenfalls erhöht.

Uneinigkeit besteht in der Frage, ob es einen Geschlechtsdimorphismus in bezug auf den Cadmiumstoffwechsel gibt.

DRASCH (1982) sowie CUMBROWSKI und WIEDENHAUPT (1983) konnten keine geschlechtsbedingte Abhängigkeit der Cadmiumgehalte in menschlichen Geweben feststellen.

KELLO et al. (1979) und MURTHY et al. (1978) berichten über deutlich geringere Cadmiumretentionen bei männlichen im Vergleich zu weiblichen erwachsenen Ratten nach oraler Verabreichung von $^{115}\text{CdCl}_2$.

Höhere Cadmiumgehalte in den Organen und Geweben von männlichen Versuchstieren (Ziegen und Nerze) und Versuchspersonen ergaben dagegen Untersuchungen von ANKE et al. (1976).

FLANAGAN (1978), der eine deutlich höhere Cadmiumabsorption bei Frauen feststellte, führt dies auf eine niedrige Serum-Ferritin-Konzentration zurück. Er sieht darin einen weiteren

Grund für das Auftreten der Itai-Itai-Erkrankung bei postmenopausalen, mehrgebärenden Frauen, bei denen geringere Eisenreserven nachgewiesen werden konnten.

Beachtung verdient ferner die Beobachtung, daß Nieren und Lebern schwerer Schlachtschweine signifikant höhere Cadmiumgehalte aufweisen als die leichter Tiere, was KREUZER und ROSOPULO (1981) auf eine bessere Futterverwertung, eine höhere Futteraufnahme oder einen intensiveren Stoffwechsel der schwereren Tiere zurückführen.

3 PROBLEMSTELLUNG

In der einschlägigen Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, daß Cadmium als toxischem Schwermetall eine besondere Bedeutung zukommt. Dies umso mehr, wenn die Ursache seines schädigenden Einflusses als Interaktionsgeschehen mit anderen Einflüssen, denen das Individuum ausgesetzt ist, verstanden wird.

Dabei spielen vor allem Wechselwirkungen mit Futterinhaltsstoffen eine große Rolle, da diese maßgeblich an der Bioverfügbarkeit von Cadmium beteiligt und damit für Art und Ausmaß seiner Resorption und Retention ausschlaggebend sind.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen hierbei sicherlich chronische Mangelzustände an einem oder auch mehreren essentiellen Spuren- oder Mengenelementen, die für sich allein betrachtet noch nicht zwangsläufig krankmachend sein müssen.

Weitgehend ungeklärt blieb bislang die Frage in welchem Ausmaß und über welche Mechanismen solche Mangelsituationen eine Beeinflussung der Cadmiumschadwirkung herbeiführen können; insbesondere dann, wenn die Unterversorgung nicht ausgeprägt ist, die Cadmiumbelastung per se im subtoxischen Bereich liegt und dieser Zustand lange andauert.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb in einem Fütterungsversuch der Einfluß der Zinkversorgung auf die Cadmiumresorption und -retention in einer Langzeitstudie untersucht werden. Darüberhinaus sollten Veränderungen physiologischer Parameter wie Gesundheitszustand, Gewichtszunahme u. a. erfaßt und ihr Zustandekommen beurteilt werden.

Da die dabei eingesetzten Cd-Zulagen relativ niedrig und kein absoluter Zinkmangel vorhanden war, erschien eine ca. halbjährige Versuchsdauer zur Beurteilung von Langzeitschäden sinnvoll.

Als Versuchstiere sollten erwachsene, männliche Wistarratten eingesetzt werden. Besonderheiten bedingt durch Alter und hormonellen Zyklus konnten damit außer Betracht bleiben, was

die Interpretation der Ergebnisse erleichtern bzw. ermöglichen sollte.

Als Parameter für den Einfluß der unterschiedlichen Diätzusammensetzungen sollten die Resorption von Cadmium und seine Retention in den kritischen Organen Leber und Nieren untersucht werden.

Tracerbiologische Untersuchungen, wie wiederholte Ganzkörpermessungen nach Verabreichung von radioaktivem Zink und Cadmium an einzelne Tiere und die Auswertung der Radioaktivitätsmessungen von Leber- und Nierenproben dieser Tiere sollten Aufschluß über Resorption, Retention und Verteilung der verabreichten Isotope geben.

Die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase im Serum wurde zur Beurteilung des aktuellen Zinkstatus` wiederholt durchgeführt. Gesundheitszustand und Mortalität, Trinkwasserverbrauch, Futterverzehr und Gewichtsentwicklung sollten über die gesamte Versuchsdauer kontrolliert und registriert werden.

4 MATERIAL UND METHODEN

In einem Langzeitversuch mit insgesamt 60 erwachsenen, männlichen Wistarratten wurde der Einfluß des Zinkgehaltes verschiedener Diäten bei einer subtoxischen Cadmiumbelastung untersucht.

Diese Grunddiäten wurden durch Zulagen von CdCl_2 bzw. ZnCl_2 zum Trinkwasser so modifiziert, daß insgesamt fünf anzahlmäßig gleich große Versuchsgruppen gebildet werden konnten.

Neben der Analyse der stabilen Cadmium- und Zinkkonzentrationen in den Nieren und der Leber wurden als weitere Parameter Gesundheitszustand, Mortalität, Trinkwasserverbrauch, Futterverzehr und Gewichtsentwicklung erfaßt, sowie Radioaktivitätsmessungen im Ganzkörper, in der Leber und in den Nieren nach Verabfolgung von ^{65}Zn und ^{109}Cd durchgeführt. Zur Kontrolle des Zinkstatus¹ wurde die Alkalische Phosphatase im Serum wiederholt bestimmt.

4. 1. Tiermaterial und Tierhaltung

Es wurden ausschließlich erwachsene männliche Ratten verwendet, um sicherzustellen, daß geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in bezug auf Bedarf und Intermediärstoffwechsel von Zink außer Betracht bleiben konnten und ein zu jedem Zeitpunkt des Versuchs einheitliches und damit untereinander vergleichbares Versuchstiergut zur Verfügung stand.

Als Stall diente ein vollklimatisierter, fensterloser Raum; über Neonleuchten wurde ein 24-stündiges Beleuchtungsprogramm durchgeführt.

Die Tiere wurden jeweils zu zweit in den üblichen Macrolon^(R)-Käfigen mit Sägemehleinstreu, Edelstahlrosten- und Abdeckgittern gehalten. Eine Versuchsgruppe mit 12 Tieren konnte auf

diese Weise in 6 Käfigen untergebracht werden, von denen jeweils drei übereinander und zwei nebeneinander in Wandgestelle eingehängt wurden.

Um eine gegenseitige Kontamination durch Austausch von zink- und cadmiumhaltigen Staubpartikeln zwischen den Gruppen zu verhindern, wurden über die in der erwähnten Formation eingehängten Käfige rückwandlose Plexiglasschränke geschoben, sodaß jede Gruppe in einem dieser Schränke Platz fand.

Das normale Raumklima wurde durch diese Maßnahme nicht verändert, da die in die Stallwände eingelassenen Abluftöffnungen der Klimaanlage ungehindert in das Schrankinnere münden konnten und Frischluft über Öffnungen an der Schrankfront eintreten konnte.

Futter und Wasser erhielten die Tiere ad libitum, das Futter über per Hand aufzufüllende, in die Gitterabdeckungen der Käfige eingelassene Raufen, das Wasser über Tränkflaschen.

Die Tiere, denen radioaktive Tracer appliziert wurden, wurden ab dem Tag der Applikation einzeln in täglich zu wechselnden Einmalkäfigen gehalten.

4. 2. Versuchsdurchführung

Nach Ende einer sechswöchigen Vorperiode, während der die Tiere eine pelletierte Altromin-Standarddiät und Aqua destillata als Trinkwasser erhalten hatten, wurden alle gewogen und in sechs Gewichtsklassen eingeteilt. Aus jeder dieser Gewichtsklassen wurden zur Bildung einer Versuchsgruppe zwei Tiere genommen, sodaß fünf Gruppen à 12 Tiere mit etwa gleichen Durchschnittsgewichten gebildet werden konnten. Die Tiere wurden dann auf die Käfige verteilt, markiert und nochmals gewogen.

Danach wurden die Versuchsdiäten vorgelegt.

Die Versuchsdauer betrug für alle Gruppen 203 Tage; während dieser Zeit wurden alle Tiere regelmäßig gewogen und ihr Gesundheitszustand kontrolliert.

Am Ende des Versuchs wurden die Tiere durch Äthernarkose getötet und während der Narkose durch Herzpunktion entblutet. Post mortem wurden eine Tibia und nach Eröffnung der Leibeshöhle Leber und Nieren entnommen, gewogen und sofort in Polyäthylenröhrchen verbracht und tiefgefroren.

4. 3. Fütterung und Tränkung

Als Futter für die Vorperiode wurde die pelletierte Altromin-Standarddiät 1324 verwendet. Der Zinkgehalt dieses Futters beträgt 70 mg/kg. Getränkt wurden die Tiere während dieser Zeit mit Aqua dest..

Die im Versuch verwendeten Diäten setzten sich ausschließlich aus halbsynthetischen Produkten zusammen, um gleichbleibende Zinkgehalte zu garantieren.

Der Cd-Zusatz und die Zn-Supplementierung erfolgten jeweils über das Wasser; somit genügten zwei Grunddiäten mit unterschiedlichem Zinkgehalt. Die pelletierten Altromin-Diäten C 1000 (Kontrolldiät) und C 1040 (zinkarm) fanden hierfür Verwendung.

Der Zinkgehalt der Kontrolldiät betrug 30,5 mg/kg, der der zinkarmen Diät 1,2 mg/kg.

Als Trinkwasser wurde Aqua dest. eingesetzt, dem bei den Gruppen 2, 3 und 4 CdCl_2 in einer Konzentration von 15 mg/kg und bei der Gruppe 4 auch noch ZnCl_2 in einer Konzentration von 35 mg/kg zugesetzt wurde.

Auf diese Weise entstanden für die Gruppen folgende Futter/Trinkwasser-Kombinationen:

	Futter	Trinkwasser	Gruppenkurzbezeichnung
Gruppe 1:	- Zn	- Cd	(-Zn/-Cd)
Gruppe 2:	- Zn	+ Cd	(-Zn/+Cd)
Gruppe 3:	+ Zn	+ Cd	(+Zn/+Cd)
Gruppe 4:	+ Zn	+ Cd/+Zn	(+Zn/+Cd+Zn)
Gruppe 5:	+ Zn	- Cd	(+Zn/-Cd)

Die o.g. Gruppenkurzbezeichnungen finden im folgenden Text Verwendung.

4. 4. Untersuchungsparameter und Analysemethoden

Gesundheitszustand und Mortalität

Alle Tiere wurden regelmäßig zweimal am Tag kontrolliert und etwaige Veränderungen des Gesundheitszustandes bzw. Todesfälle registriert.

Gewichtsentwicklung

Bei der Umstellung von der Vorperiode auf den Hauptversuch und im weiteren Verlauf alle zwei Wochen wurden die Tiere gewogen und die Körpergewichtszunahme registriert.

Futter- und Trinkwasserverbrauch

Während der gesamten Versuchsdauer wurde das Futter von Hand vorgelegt und bis zum 162 Versuchstag alle zwei Wochen

zurückgewogen. Die Rückwägungen waren aus technischen Gründen nur bis zu diesem Zeitpunkt möglich.

Analog dazu erfolgte die Ermittlung des Trinkwasserverbrauchs; die Tränkflaschen wurden dabei zweimal wöchentlich zurückgewogen und wieder aufgefüllt und der Verbrauch registriert. Durch Addition dieser Werte konnten sowohl Zwischenbilanzen als auch der Gesamtverbrauch an Trinkwasser sowie die Cd-Gesamtingestion der cadmiumbelasteten Gruppen pro Käfig ermittelt werden.

Nach Mittelung der Verbrauchswerte der sechs Käfige jeder Gruppe konnten die Gruppen hinsichtlich ihres Futter- und Trinkwasserverbrauchs miteinander verglichen werden.

Cadmium- und Zinkbestimmung im Trinkwasser

Um sicherzustellen, daß die selbst hergestellten Trinkwassermischungen die gewünschten Konzentrationen an Zink und/oder Cadmium aufwiesen, wurden sie vor ihrer Zuteilung atomabsorptionsspektrometrisch untersucht.

Bestimmung der Aktivität im Ganzkörper, in der Leber und in den Nieren

Im Abstand von drei Monaten wurden zwei Traceruntersuchungen mit ^{65}Zn und ^{109}Cd durchgeführt. Die erste dieser Untersuchungen begann 78 und die zweite 173 Tage nach Versuchsanfang. Dabei wurden für jede Untersuchung zwei beliebige Tiere jeder Gruppe ausgesucht, mit Eosin markiert und mit Äther narkotisiert. Diesen Tieren wurden die folgenden Aktivitätsmengen appliziert:

Tier A:	5550 kBq ^{109}Cd p.o.
Tier B:	740 kBq ^{65}Zn p.o.

Die perorale Applikation erfolgte mittels Magenschlundsonde, wobei zu beachten war, daß vor und nach der Eingabe der aktiven Lösungsmenge die Sonde mit inaktiver Kochsalzlösung gespült wurde, um die richtige Lage der Sonde zu überprüfen bzw. die Aktivitätsmenge in toto in den Magen zu befördern.

Sofort nach Verabreichung der Aktivität wurden die Tiere in verschließbare Plexiglasröhren verbracht und zur ersten Gamma-Szintillationsmessung in die Halterung des Kleintier-ganzkörperzählers gelegt.

Vor Beginn der Tiermessungen wurde mit entsprechenden Standardphantomen der Ganzkörperzähler kalibriert. Diese Phantome sind Plastikflaschen, die der ungefähren Größe und Form der Tiere entsprechen und mit einer wässrigen Lösung mit bekannter Aktivität gefüllt sind. Diese Maßnahme ermöglichte nach Abzug des Nulleffektes (Impulsrate der Messung ohne Versuchstier oder Phantom) die Berechnung der Aktivität jedes einzelnen Tieres.

Der gesamte Meßvorgang verlief computergestützt. Das verwendete Programm korrigiert die gezählten Impulse auf Hintergrundstrahlung, normiert auf den entsprechenden Standard und liefert das Endergebnis der Messung als Prozentanteil des Standards.

Der erste Ganzkörpermeßwert jedes Tieres wurde gleich 100 Prozent gesetzt und alle weiteren in prozentualen Anteilen davon ausgedrückt. So konnten durch wiederholte Messungen schließlich Verlaufskurven erstellt werden, die die Retention als prozentualen Abfall der anfänglich verabreichten Radioaktivität ausdrückten.

Aus den anhand der Meßwerte erstellten Kurven konnten durch Anpassung der Parameter der Summe von Exponentialfunktionen an die Meßpunkte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadratsumme Regressionsgeraden erstellt werden. Der Schnittpunkt der letzten Gerade mit der Ordinate ergab den Prozentanteil der resorbierten Aktivität.

Zur Bestimmung der in Leber und Nieren retinierten Aktivitätsanteile wurden die Organproben in den beschriebenen Plastikröhrchen in einen Probenwechsler verbracht und dort gemessen. Dabei wurden die ermittelten Meßwerte entsprechend dem Verfahren bei der Ganzkörpermessung auf genau definierte und zuvor gemessene Standards bezogen.

Nachdem nun die resorbierte und retinierte Aktivitätsmenge sowie die Aktivität der Einzelproben und deren Gewicht bekannt waren, konnte die Menge des Tracers in Prozent der applizierten Radioaktivität pro g Probenmaterial berechnet werden.

Cadmiumbestimmung in der Leber und in den Nieren mittels flammenloser AAS

Die in dicht verschließbaren Polyäthylenröhrchen unmittelbar nach der Probennahme tiefgefrorenen Nieren und Leberteilstücke wurden kurz vor der Weiterverarbeitung wieder aufgetaut. Jeweils ca. 150 mg dieser Proben wurden in Quarzröhrchen eingewogen und nach Zugabe von 1 ml konzentrierter Salpetersäure (HNO_3 min. 65%ig, Suprapur^(R) der Fa. Merck, Art.-Nr.441) im Trockenschrank bei 150°C für mindestens 5 Stunden im Druckaufschlußverfahren naß verascht.

Das hierzu verwendete Aufschlußgerät (Fa. Wälischmiller, Markdorf) besteht aus einem stabilen Metallgehäuse mit sechs zylindrischen Bohrungen zur Aufnahme der Teflonhülsen, in welchen die Quarzröhrchen exakt Platz finden. Die Hülsen werden mit genau passenden Stopfen über eine mit Federn versehene Spannhebelvorrichtung verschlossen, die den entstehenden Überdruck entweichen lassen kann.

Um entstandenes Stickoxyd auszutreiben, wurden die abgekühlten Quarzröhrchen nach der Veraschung für ca. 15 Minuten in einen auf 100°C erhitzten Aluminiumblock gestellt.

Die veraschte Analysenprobe wurde anschließend mit ca. 3,5 ml 0,01n Salzsäure (hergestellt aus HCl min. 36%ig, der Fa.

Merck, Art.-Nr.318) aufgefüllt. Um etwaige, der Wand der Quarzröhrchen anhaftende Tropfen abzulösen, wurden die Röhrchen bei 4500 rpm für 5 Minuten zentrifugiert; danach folgte die tropfenweise Feinauffüllung auf 5 ml Grundverdünnung.

Für jede Probe wurden aus ihrer Grundverdünnung vier Endverdünnungen pipettiert, wobei die Verdünnungen so gewählt wurden, daß die zu erwartenden Cd- Konzentrationen im linearen Bereich einer zuvor erstellten Eichkurve zu liegen kamen. Dadurch bedingt kamen Verdünnungen zwischen 1:4 und 1:500 zum Einsatz. Die vier Endverdünnungen wurden mit der sogenannten Standardadditions-methode kalibriert, um die Genauigkeit der Analysen beurteilen bzw. spektrale und nichtspektrale Interferenzeinflüsse abschätzen zu können. Hierzu wurden die Verdünnungen mit aufsteigenden Konzentrationen von 0 /0,5 /1,0 und 1,5 ng Cd/ml versetzt, wodurch sich die vier Einzelproben bei der Analyse im Idealfall durch gleichgroße Signalunterschiede voneinander unterscheiden sollten.

Die derartig aufbereiteten Proben wurden nun mittels flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie mit Deuterium-Untergrundkompensation (Perkin-Elmer Atomabsorptionsspektrometer, AAS 2380; mit automatischem Probenwechsler, AS 40) auf ihren Cadmiumgehalt untersucht.

Pro Messung wurden 20 μ l der jeweiligen Endverdünnung automatisch in die Graphitküvette des Spektrometers pipettiert, 30 sec bei 130°C getrocknet, um die Verdünnungsflüssigkeit zu verdampfen, 20 sec bei 300°C verascht, um etwaige Begleit-substanzen (Matrix) zu zerstören und anschließend 5 sec bei 2000°C atomisiert.

Entsprechend der Anzahl der dabei freigesetzten Cadmiumatome wurde das von einer Hohlkathodenlampe ausgehende Licht entsprechend stark absorbiert. Die Absorptionsmessung erfolgte bei der für Cadmium typischen Wellenlänge von 228,8 nm.

Nach jeder Messung wurde die Küvette auf 2600°C aufgeheizt, um darin befindliche Rückstände restlos zu verbrennen.

Aus den Absorptionswerten der vier Cadmiumzusätze wurden rechnerisch die entsprechenden Cadmiumkonzentrationen der Endverdünnungen ermittelt. Nach Abzug des Säureblindwertes und unter Berücksichtigung der Kalibrierung der Probe, ihrer Verdünnungsstufe und der Einwaage konnte dann der Cadmiumgehalt der Nieren- bzw. Leberprobe in $\mu\text{g/g}$ ermittelt werden.

Die bei der Standardaddition als Kalibrierlösung und als Eichlösung zur Errechnung der Kalibrierkurve verwendete Lösung war eine Standardlösung (Titrisol^(R) der Fa. Merck, Art.-Nr. 9960), aus der die o.g. Konzentrationsreihen selbst hergestellt wurden. Nach jedem Auswechseln der Graphitküvette wurde die Kalibrierkurve neu ermittelt.

Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens liegt bei 10 ppb.

Zur Kontrolle der eigenen Meßgenauigkeit wurden pro Charge ein Säureblindwert und mindestens jede fünfte Charge eine Standardsubstanz unter denselben Bedingungen mitverascht und analysiert (Standard Reference Material 1577a, Bovine Liver, National Bureau of Standards, Washington). Dieser NBS-Standard hat laut Zertifikat einen Sollwert von $440 \pm 60 \text{ ng Cd/g}$.

Die Tabelle 1 gibt die Streuung verschiedener NBS-Standardproben nach mehrmaliger Cd-Analyse und Tabelle 2 die Streuung der Cd-Analysenwerte von 8 Leberproben eines Tieres der Gruppe 2 (- Zn/+ Cd).wieder.

Tab. 1: Streuung der Cd- Analysenwerte einer NBS-Standard-Probe (NBS 1577a)

488	485	500	525	ng Cd/g
456	448	443	481	
468	439	432	466	
423				
$\bar{x}$	= 465,7 ng Cd/g			
$s_{\bar{x}}$	= 7,8			
n	= 13			

Tab. 2 : Streuung der Cd- Analysenwerte einer Leberprobe
nach mehrmaliger Cd- Bestimmung

6,02	5,94	5,21	6,48	$\mu\text{g/g}$
4,82	5,89	5,81	7,38	
$\bar{x}$	= 5,94 $\mu\text{g/g}$			
$s_{\bar{x}}$	= 0,72			
n	= 8			

*Zinkbestimmung in der Leber und in den Nieren
mit der AAS- Flammenmethode*

Für die Zinkbestimmung kamen dieselben Grundlösungen, die schon für die Cadmiumanalysen hergestellt worden waren zum Einsatz.

Als Analysemethode wurde aber die Flammenmethode gewählt (Welz, 1975).

Die Genauigkeit dieses Verfahrens liegt bei 2 $\mu\text{g/g}$.

Alkalische Phosphatase

Als Parameter für den Zinkstatus wurde die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase im Serum gewählt.

Es wurden zu drei Zeitpunkten Bestimmungen durchgeführt, und zwar 30, 60 und 173 Tage nach Versuchsbeginn. Den Tieren wurde in Äthernarkose mittels einer periorbital eingeführten Glaskapillare aus dem Retroorbitalsinus Blut entnommen und daraus durch Zentrifugieren Serum gewonnen. Mit einem standardisierten Testkitverfahren der Fa. Sigma wurde darin der Gehalt an Alkalischer Phosphatase ermittelt.

Statistik

Soweit eine genügend große Anzahl an Einzelergebnissen der untersuchten Parameter vorlag, wurde daraus der arithmetische Mittelwert ermittelt und als $\bar{x}$ angegeben. Der Standardfehler des arithmetischen Mittels wird in den Tabellen als $s_{\bar{x}}$ angegeben.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Rangsummentestes (U-Test) von WILCOXON, MANN und WHITNEY (RAMM und HOFMANN, 1982).

5 VERSUCHSERGEBNISSE

5. 1. Gesundheitszustand und Mortalität

Während der gesamten Dauer des Versuchs zeigte keines der Tiere auffällige Gesundheitsstörungen.

Aufgrund eines Narkosezwischenfalles bei der Tracerapplikation starb ein Tier der Gruppe 1.

5. 2. Futter und Trinkwasser

a) Gewichtsentwicklung und Futterverbrauch

Tabelle 3 zeigt die Gewichtsentwicklung und den Futterverbrauch als arithmetische Gruppenmittelwerte mit den entsprechenden Standardfehlern ($s_{\bar{x}}$) nach einer Versuchsdauer von 162 Tagen.

Dabei wird deutlich, daß die zinkversorgten Gruppen 3, 4 und 5 etwa 2,5 - 4 mal höhere Gewichtszunahmen als die beiden Zinkmangelgruppen haben. Die Mangelgruppen weisen auch einen deutlich geringeren Futterverbrauch auf. Am niedrigsten liegt die Gruppe 2(-Zn/+Cd) sowohl in bezug auf den Futterverbrauch als auch in bezug auf die Gewichtszunahme. Dies zeigt, daß der Zusatz von Cadmium zu einer Zinkmangeldiät die genannten Parameter noch weiter absenken kann.

Tab. 3.: Gewichtsentwicklung und Futterverbrauch pro Tier nach einer Versuchsdauer von 162 Tagen
(Gruppenmittelwerte)

5 Gruppen (n = 12)

Gruppe	Gewichtszunahme $\bar{x}(g)$	Futterverbrauch $\bar{x}(g)$	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	63,6	2443,3	32,8
Gr.2(-Zn/+Cd)	38,9	2262,8	28,9
Gr.3(+Zn/+Cd)	164,6	2724,0	19,3
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	156,2	2663,0	15,5
Gr.5(+Zn/-Cd)	162,1	2765,3	20,9

b) Trinkwasserverbrauch und Cadmiumingestion

Tabelle 4 zeigt den in Analogie zum Futterverbrauch errechneten Trinkwasserverbrauch. Es handelt sich dabei ebenfalls um die arithmetischen Gruppenmittelwerte. Außerdem ist die aus dem Trinkwasserkonsum errechnete Cadmiumingestion aufgeführt, ausgehend von einer Konzentration von 15 mg Cd/l Trinkwasser. Den höchsten Trinkwasserverbrauch und die folglich höchste Cadmiumingestion hatte die Gruppe 1(-Zn/-Cd), gefolgt von der Gruppe 2(-Zn/+Cd), deren Verbrauchswert um 16 % niedriger lag. Deutlich weniger Wasser konsumierten die zinkversorgten Gruppen 3, 4 und 5.

Die Verhältnisse beim Futterverbrauch waren genau umgekehrt. Für die vermehrte Wasser- und damit auch Cadmiumaufnahme scheint allein die Zinkversorgung der Tiere maßgebend zu sein, da zwischen den beiden Zinkmangelgruppen einerseits und zwischen den zinkversorgten Gruppen andererseits trotz unterschiedlicher Cd-Belastung keine nennenswerten Unterschiede bestehen.

Tab. 4: Mittlerer Trinkwasserverbrauch pro Tier nach 162 Tagen
und die daraus errechnete Gesamt ingestion von Cadmium

5 Gruppen (n = 12)

Gruppe	Trinkwasserverbrauch(g)		Cadmium-Ingestion (mg)	
	$\bar{x}$	s $\bar{x}$	162.Tag	203.Tag**
Gr.1(-Zn/-Cd)	4383,0	35,3	-----	-----
Gr.2(-Zn/+Cd)	3814,2	111,6	57,2	71,7
Gr.3(+Zn/+Cd)	3208,8	77,2	48,1	60,3
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	3168,0	55,3	47,5	59,5
Gr.5(+Zn/-Cd)	3356,4	81,6	-----	-----

** : auf die Gesamtdauer des Versuchs hochgerechnete Cadmium-
ingestion

5. 3. Ergebnisse der Untersuchungen mit radioaktiven Tracern

Die Ergebnisse der Traceruntersuchungen werden entsprechend dem Zeitpunkt der Tracerapplikation im folgenden als Erste bzw. Zweite Untersuchung bezeichnet.

Die in den Abbildungen 1 bis 4 dargestellten Retentionskurven zeigen den zeitlichen Verlauf der Ganzkörpermessungen jeweils bis zum 28. Tag nach der Tracerapplikation.

In dem Bereich der Kurve, in dem sie beginnt, sich der Abszisse asymptotisch und fast geradlinig zu nähern, kann die Ingestions- und Digestionsphase als abgeschlossen betrachtet werden. Die dann noch meßbare Aktivität ist in toto resorbiert und unterliegt weiterhin nur noch intermediären Umbau- und Abbauprozessen bzw. der biologischen Halbwertszeit des Radioisotops. Dies äußert sich in der langsamen und gleichmäßigen Annäherung an die Abszisse.

Der Endwert der Kurve (in den Abb. 1 u. 3 nicht dargestellt), der unmittelbar vor dem Töten der Tiere ermittelt wurde, stellt somit die tatsächlich retinierte Aktivitätsmenge dar.

$^{65}\text{Zink}$ - Verabreichung:

Erste Untersuchung

Abb. 1: Retentionsverlauf bis zum 28. Tag nach peroraler Applikation von ^{65}Zn (Erste Untersuchung; Tracerapplikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)

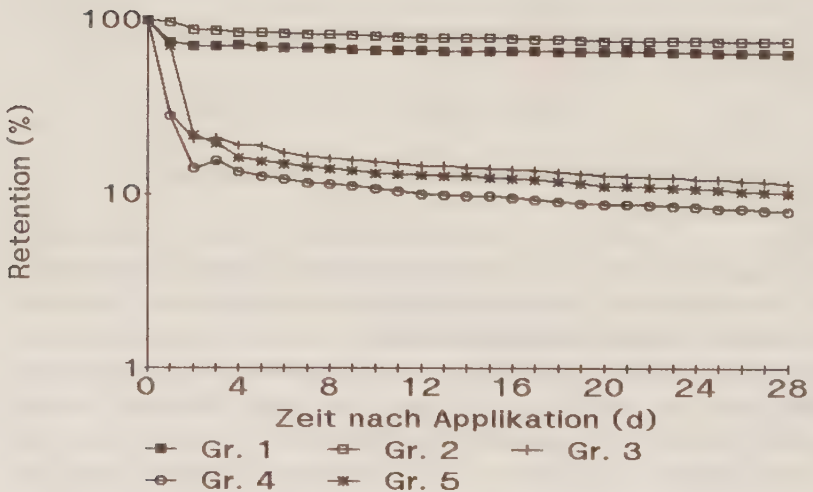


Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Ganzkörperretentionskurven aus der Ersten Untersuchung. Das Niveau der Kurvenverläufe der beiden Zinkmangelgruppen liegt deutlich über dem der zinkversorgten Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit gleicher Zinkversorgung sind nicht groß.

Dennoch wird deutlich daß die Zinkmangelgruppe 2 schon zu diesem Zeitpunkt infolge ihrer zusätzlichen Cadmiumbelastung etwas stärker zinkdepletiert ist als die reine Zinkmangelgruppe 1, was sich in der etwas höheren Tracerretention niederschlägt.

Tabelle 5 gibt die Retention im Ganzkörper und die Resorptionswerte für ^{65}Zn aus der Ersten Untersuchung wieder.

Die Tiere der Zinkmangelgruppen 1 und 2 haben 10 bis 15 mal höhere Retentionswerte als die zink-(über)-versorgten Tiere.

Es zeigt sich, daß die Werte umso höher liegen, je weniger Zink in der Diät enthalten war. Zulagen von Cadmium korrelierten ebenfalls positiv mit der Höhe der Zinkretention.

Eine Cd- Belastung einerseits und eine Zinkuntersversorgung andererseits hatten demnach die höchste Tracer-Retention zur Folge (Gruppe 2).

Für Gruppe 4 treffen diese Abhängigkeiten nicht zu, allerdings sind die Unterschiede zwischen den zinkversorgten Tiere insgesamt auch nicht deutlich.

Retentionen von knapp 50% bei den Zinkmangelgruppen im Vergleich zu knapp 4% bei der als Kontrollgruppe geführten Gruppe 5 machen die defizitäre Lage der Mangeltiere deutlich.

Die Resorptionswerte entsprechen den Retentionswerten. Steigerungen der Resorption auf 90% bzw. 73% bei den Tieren der Gruppen 1 und 2 gegenüber knapp 17% der Kontrollgruppe weisen auch hier auf die ausgeprägte Zinkmangelsituation hin.

Tab. 5: Retinierte und resorbierte Aktivität nach peroraler Applikation von ^{65}Zn (Erste Untersuchung; Tracerapplikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Tier der Gruppe	Retention in % der verabreichten Aktivität	Resorption
1 (-Zn/-Cd)	44,98	73,19
2 (-Zn/+Cd)	49,24	90,61
3 (+Zn/+Cd)	4,50	18,61
4 (+Zn/+Cd+Zn)	2,98	13,95
5 (+Zn/-Cd)	3,90	16,81

Die Tabelle 6 gibt den für ^{65}Zn ermittelten prozentualen Anteil der applizierten Aktivität in der Leber und den Nieren wieder.

Die Aktivitätskonzentrationen in Leber und Nieren zeigen keine organspezifischen Verteilungsmuster; sie liegen in der gleichen Größenordnung.

Sowohl in der Leber wie auch in den Nieren liegen die ^{65}Zn -Konzentrationen der Zinkmangeltiere um das bis zu 42 fache über denen der zinkversorgten Tiere.

Weitaus geringere Unterschiede bestehen zwischen den Gruppen mit vergleichbarer Zinkversorgung. Die Cd- belasteten Zinkmangeltiere (Gruppe 2) weisen etwas höhere Organkonzentrationen als die unbelasteten Tiere der Gruppe 1 auf.

Die Werte der zinkübersorgten Gruppe 4 sind um etwa zwei Drittel niedriger als die der ebenfalls Cd- belasteten Gruppe 3. Absolut betrachtet fanden sich bei den drei zinkversorgten Gruppen aber nur sehr geringe Tracerkonzentrationen in den Organen.

Tab. 6: Prozentualer Anteil der verabreichten ^{65}Zn - Aktivität in Leber und Nieren (Erste Untersuchung; Tracer-applikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)

Gruppe	% der verabreichten Aktivität pro g Probe	
	Leber	Niere
Gr.1(-Zn/-Cd)	1,01	1,30
Gr.2(-Zn/+Cd)	1,26	1,52
Gr.3(+Zn/+Cd)	0,05	0,06
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	0,03	0,04
Gr.5(+Zn/-Cd)	0,03	0,04

Zweite Untersuchung

Abb. 2: Retentionsverlauf bis zum 28. Tag nach peroraler Applikation von ^{65}Zn (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation 173 Tage nach Versuchsbeginn)

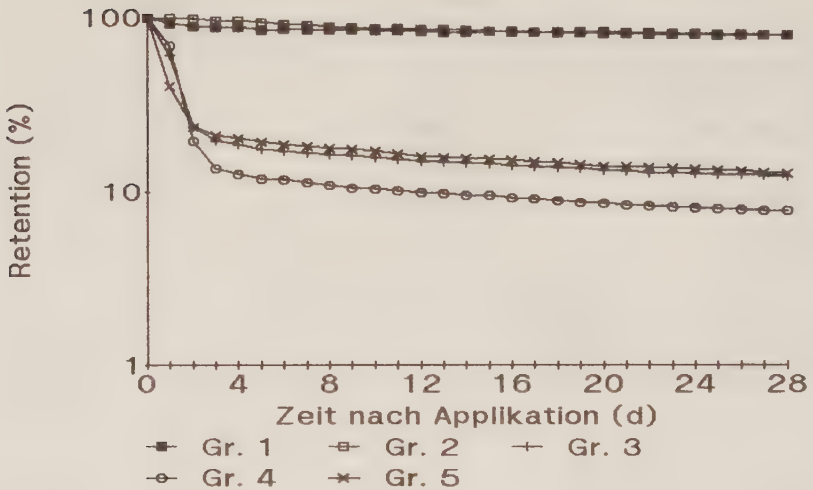


Abbildung 2 gibt den Verlauf der Retentionskurven aus der Zweiten Untersuchung wieder. Die Relationen der Kurven zueinander entsprechen denen der Ersten Untersuchung. Die Steigung der Kurven der zinkversorgten Tiere (Gruppen 3, 4 und 5) ist geringer als in der Ersten Untersuchung.

Die Ganzkörperretentionen der Zinkmangeltiere bei Versuchsende liegen mit 32 % (Gr. 1) bzw. 27 % (Gr. 2) deutlich über den Retentionen der Zinkmangeltiere in der Ersten Untersuchung.

Die Retention im Ganzkörper und die Resorptionswerte für ^{65}Zn aus der Zweiten Untersuchung gibt die Tabelle 7 wieder. Dabei ist zu beachten, daß die in der Tabelle angegebenen Retentionswerte dem Tag 28 nach Verabreichung der Aktivität entsprechen - in der Ersten Untersuchung beziehen sich die Werte auf den 110. Tag post appl..

Während bei den Gruppen 3, 4 und 5 keine bzw. nur geringfügige Steigerungen in bezug auf die resorbierte Aktivität im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Ersten Untersuchung auszumachen sind, findet man Steigerungen um 16 % bzw. 8 % auf 89 % bzw. 98 % bei den Gruppen 1 und 2.

Die bis zu 4 mal höheren Retentionswerte gegenüber der Ersten Untersuchung sind, wie weiter oben bereits erwähnt, auf die relativ kurze Laufzeit der Zweiten Untersuchung zurückzuführen.

Tab. 7: Retinierte und resorbierte Aktivität nach peroraler Applikation von ^{65}Zn (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation 173 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Tier der Gruppe	Retention in % der verabreichten Aktivität	Resorption
1 (-Zn/-Cd)	77,47	89,69
2 (-Zn/+Cd)	77,56	98,30
3 (+Zn/+Cd)	12,02	18,60
4 (+Zn/+Cd+Zn)	7,67	12,91
5 (+Zn/-Cd)	12,46	20,73

Tabelle 8 gibt die in Leber und Nieren ermittelten Konzentrationen an ^{65}Zn aus der Zweiten Untersuchung wieder.

Organspezifische Konzentrationsunterschiede konnten nicht festgestellt werden; die Konzentrationen in den Nieren und in der Leber liegen in der gleichen Größenordnung.

Deutliche Unterschiede sind im Vergleich der Zinkmangelgruppen mit den zinkversorgten Gruppen zu sehen. So findet man bei den Mangeltieren in der Leber bis zu 28 und in den Nieren bis zu 25 mal höhere Werte als bei den zinkversorgten Tieren.

In den Organen der Tiere der zinkversorgten Gruppen finden sich etwa gleich große Aktivitätsanteile wie bei den zinkversorgten Tieren aus der Ersten Untersuchung. Im Gegensatz dazu ist die Tracerkonzentration in den Organen der Zinkmangeltiere in der Zweiten Untersuchung um mindestens die Hälfte geringer als in der Ersten Untersuchung. Wie schon in der Ersten Untersuchung ist die Aktivitätskonzentration in Leber und Niere des Tieres der Gruppe 2 etwas höher als die des Tieres der Gruppe 1.

Tab. 8: Prozentualer Anteil der verabreichten ^{65}Zn -Aktivität in Leber und Nieren (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation 173 Tage nach Versuchsbeginn)

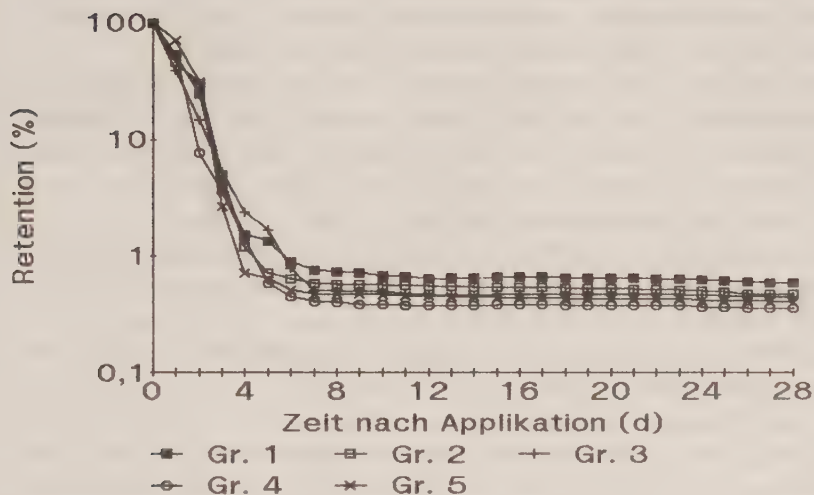
5 Gruppen (n = 1)

Gruppe	% der verabreichten Aktivität pro g Probe	
	Leber	Niere
Gr. 1 (-Zn/-Cd)	0,39	0,30
Gr. 2 (-Zn/+Cd)	0,57	0,51
Gr. 3 (+Zn/+Cd)	0,04	0,03
Gr. 4 (+Zn/+Cd+Zn)	0,02	0,02
Gr. 5 (+Zn/-Cd)	0,04	0,03

^{109}Cd - Verabreichung:

Erste Untersuchung

Abb. 3: Retentionsverlauf bis zum 28. Tag nach peroraler Applikation von ^{109}Cd (Erste Untersuchung; Tracerapplikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)



Die Meßwerte aller Tiere beginnen bereits ca. 6 Stunden p.appl. steil abzufallen und nehmen ab etwa dem 4. Tag p.appl. nur noch geringfügig und gleichmäßig ab. Die Abbildung 3 zeigt, daß die Tiere der Zinkmangelgruppen 1 und 2 etwas mehr Aktivität retinierten als die der zinkversorgten Gruppen.

Tabelle 9 gibt die Retention im Ganzkörper sowie die errechneten Resorptionswerte in % der verabreichten Aktivität wieder.

Sowohl Retentions- wie Resorptionswerte liegen unter 1% der verabreichten Aktivität.

Die Werte der Zinkmangelgruppen 1 und 2 liegen nur geringfügig über den Werten der Tiere aller zinkversorgten Gruppen. Ein Vergleich der Gruppen 1 und 5, die sich nur hinsichtlich ihrer Zinkversorgung unterscheiden, ergibt eine um 0,15 % höhere Tracer- Retention bei der Zinkmangelgruppe.

Kommt, wie bei den Gruppen 2 und 3, zu der unterschiedlichen Zinkversorgung der Einfluß einer zusätzlichen Cd- Belastung noch hinzu, so findet man auch hier bei dem Tier der Zinkmangelgruppe 2 etwas höhere Werte, die aber noch unter denen des Tieres der cadmium-unbelasteten Gruppe 1 liegen.

Die Retention des Tieres der Cd- belasteten Gruppe 3 liegt etwas höher als die des Tieres der unbelasteten Gruppe 5, obwohl beide ausreichend zinkversorgt sind. Eine diätetische Zinkübersorgung wie bei Gruppe 4 verhindert diesen Cd- bedingten Retentionsanstieg weitgehend.

Bei den Zinkmangelgruppen scheint daher eine diätetische Cd- Belastung zu einer Verminderung der Retention von weiterem Cadmium zu führen, bei den ausreichend zinkversorgten Tieren dagegen scheint es zu einer Erhöhung zu kommen, die umso deutlicher ist, je enger das Zink/Cadmium-Verhältnis in der Ration war.

Die genannten Unterschiede sind nicht signifikant, zeigen aber zumindest eine Tendenz an.

Die Staffelung der Resorptionswerte entspricht im wesentlichen derjenigen der Retentionswerte, mit dem Unterschied, daß das Tier der Gruppe 5 einen vergleichsweise hohen Resorptionswert hat.

Tab. 9: Retinierte und resorbierte Aktivität nach peroraler Applikation von ^{109}Cd (Erste Untersuchung; Tracerapplikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Tier der Gruppe	Retention	Resorption
	in % der verabreichten Aktivität	
1(-Zn/-Cd)	0,40	0,78
2(-Zn/+Cd)	0,37	0,60
3(+Zn/+Cd)	0,34	0,51
4(+Zn/+Cd+Zn)	0,29	0,41
5(+Zn/-Cd)	0,25	0,50

Die für Leber und Nieren ermittelten Aktivitätskonzentrationen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Die Nieren weisen mit 0,04 - 0,08 % der verabreichten Aktivität um bis zu 10 mal höhere Aktivitätskonzentrationen als die Leberproben auf.

Die Aktivitätskonzentration der Leberproben liegt bei den Zinkmangeltieren um das etwa 1,5 fache über der der zinkversorgten Tiere.

Das Tier der Zinkmangelgruppe 2 weist auch in der Niere gegenüber den Tieren der zinkversorgten Gruppen eine etwas erhöhte Tracerkonzentration auf.

Tab. 10: Prozentualer Anteil der verabreichten ^{109}Cd -Aktivität in Leber und Nieren (Erste Untersuchung; Tracerapplikation 78 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Gruppe	% der verabreichten Aktivität pro g Probe	
	Leber	Niere
Gr.1 (-Zn/-Cd)	0,009	0,06
Gr.2 (-Zn/+Cd)	0,009	0,08
Gr.3 (+Zn/+Cd)	0,007	0,07
Gr.4 (+Zn/+Cd+Zn)	0,006	0,06
Gr.5 (+Zn/-Cd)	0,005	0,04

Zweite Untersuchung

Abb. 4: Retentionsverlauf bis zum 28. Tag nach peroraler Applikation von ^{109}Cd (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation am 173. Tag nach Versuchsbeginn)

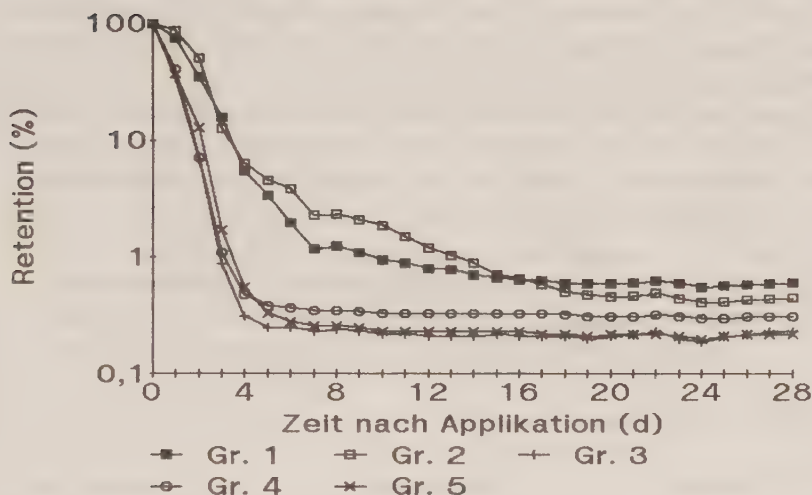


Abbildung 4 zeigt den Verlauf für die ^{109}Cd -Retention in der Zweiten Untersuchung. Tabelle 11 gibt die entsprechenden Ganzkörperretentionen sowie die Resorptionswerte in % der verabreichten Aktivität wieder.

Es zeigen sich wiederum deutliche Unterschiede im Kurvenverlauf zwischen den Zinkmangelgruppen und den zinkversorgten Gruppen.

Erstere scheinen das Isotop deutlich langsamer auszuscheiden. Dies ist daran zu sehen, daß das Niveau ihrer Kurvenverläufe bis etwa zum 10. Tag post appl. um das 2,5 bis 5-fache über

dem der anderen Gruppen liegt. Erst im weiteren Verlauf pendeln sich die Retentionshöhen auf etwa dieselbe Höhe ein. Bei Versuchsende liegen sie wieder in derselben Größenordnung wie in der Ersten Untersuchung. Sie betragen zwischen 0,61 % und 0,22 % der verabreichten Aktivität.

Eine erste deutliche Abnahme der gemessenen Aktivität ist bei den Zinkmangelgruppen erst ab 24 Stunden nach der Applikation zu sehen, die zinkversorgten Gruppen zeigen zu diesem Zeitpunkt bereits Aktivitätsabnahmen wie bei der Ersten Untersuchung.

Auch die endgültige Kurvenverlaufsänderung in Richtung einer Horizontalen, die den Abschluß der Ingestions- und Digestionsphase kennzeichnet, tritt bei den Mangelgruppen zeitverzögert um den 7. Tag post appl. auf.

Tab. 11: Retinierte und resorbierte Aktivität nach peroraler Applikation von ^{109}Cd (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation 173 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Tier der Gruppe	Retention	Resorption
	in % der verabreichten Aktivität	
1 (-Zn/-Cd)	0,61	0,86
2 (-Zn/+Cd)	0,45	0,58
3 (+Zn/+Cd)	0,23	0,24
4 (+Zn/+Cd+Zn)	0,31	0,37
5 (+Zn/-Cd)	0,22	0,27

Tabelle 12 gibt die Tracerkonzentrationen für die Organproben in Prozent der verabreichten Aktivität an.

Wie in der Ersten Untersuchung wurden auch hier in den Nieren generell höhere Konzentrationen als in der Leber gefunden. Allerdings sind die Konzentrationsunterschiede zwischen den Organen weit weniger ausgeprägt. So sind in den Nieren bis zu 6 mal höhere Werte zu finden.

Die Tiere der Zinkmangelgruppen haben auch in dieser Untersuchung in Leber und Nieren höhere Tracerkonzentrationen. Sie liegen um etwa den Faktor 1,5 - 3 über den Konzentrationen der zinkversorgten Tiere.

Tab. 12: Prozentualer Anteil der verabreichten ^{109}Cd -Aktivität in Leber und Nieren (Zweite Untersuchung; Tracerapplikation 173 Tage nach Versuchsbeginn)

5 Gruppen (n = 1)

Gruppe	% der verabreichten Aktivität pro g Probe	
	Leber	Niere
Gr.1(-Zn/-Cd)	0,018	0,04
Gr.2(-Zn/+Cd)	0,013	0,06
Gr.3(+Zn/+Cd)	0,006	0,02
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	0,008	0,05
Gr.5(+Zn/-Cd)	0,008	0,02

5. 4. Ergebnisse der Atomabsorptionsanalysen

Retention von stabilem Zink in den Nieren

Die Bestimmung der Zinkkonzentration in der Niere wurde getrennt für Rinde und Querschnitt durchgeführt.

Eine Übersicht über die Gruppenmittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern s_x gibt Tabelle 13.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Cd- Rückstandsbildung, die weiter unten besprochen werden, konnte keine deutlich bevorzugte Region innerhalb des Nierengewebes für die Deposition von Zink gefunden werden.

Dem Zinkgehalt der jeweiligen Diät entsprechend liegen die Werte der Zinkmangeltiere (Gruppen 1 u. 2) um bis zu 10 μg Zn/g Organprobe (Nierenrinde) unter denen der suffizient versorgten Tiere (Gruppen 3, 4, 5).

Die Höhe der Zink-Retention korreliert dabei negativ mit der Cd- Belastung und positiv mit der Höhe des Zinkgehaltes in der Diät.

Dieser Einfluß der Zinkversorgung kann als antagonistisch zum Einfluß der Cd- Belastung interpretiert werden, wie der Vergleich der Gruppen 3 und 4 zeigt. Diese Gruppen unterscheiden sich nur hinsichtlich ihrer Zinkversorgung bei gleicher Cd- Belastung. Die zinksupplementierte Gruppe 4 retinierte knapp 5 μg mehr Zink pro g Nierenrinde, was einer Steigerung von ca. 23 % entspricht.

Die Gruppe 5 hat gegenüber der Gruppe 3 (gleiche Zn- Versorgung, Gr.3 aber Cd- belastet) eine um ca. 26 % höhere Nierenrindenkonzentration und weist damit auf die genannte negative Korrelation hin.

Ähnliche Verhältnisse finden sich auch im Vergleich der Gruppen 1 und 2, wobei die Cd- unbelastete Gruppe 1 allerdings nur um ca. 12% höhere Werte in der Nierenrinde aufweist.

Tab. 13: Mittlere Zink- Konzentration in den Nieren

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Nierenrinde		Nierenquerschnitt	
	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	15,69	1,45	14,64	0,96
Gr.2(-Zn/+Cd)	13,42	1,26	16,47	1,06
Gr.3(+Zn/+Cd)	18,79	2,07	18,93	1,09
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	23,17	1,92	18,74	1,59
Gr.5(+Zn/-Cd)	23,75	1,15	22,34	1,75

Retention von stabilem Zink in der Leber

Die Retentionswerte sind als Gruppenmittelwerte mit den entsprechenden Standardfehlern als $s_{\bar{x}}$ in Tabelle 14 aufgeführt.

Eindeutige Korrelationen zwischen Zinkversorgung und Cadmiumbelastung, wie sie im Fall der Zn - Retention in den Nieren auftreten, konnten in der Leber nicht beobachtet werden.

So liegen die Werte der Zinkmangelgruppe 1 mit 20,5 $\mu\text{g Zn/g}$ Leber trotz der zinkarmen Diät fast so hoch wie die der zinkversorgten Gruppe 4. Auffällig ist dennoch, daß im Vergleich der beiden Zinkmangelgruppen 1 und 2 die cadmiumbelastete Gruppe 2 signifikant ($p \leq 0,05$) weniger Zink in der Leber retiniert hat.

Die Staffelung der Zinkretentionen in den Lebern der Tiere der zinkversorgten Gruppen einerseits und der der Zinkmangelgruppen andererseits entspricht der der Zinkretentionen in den Nieren.

Tab. 14: Mittlere Zink- Konzentration in der Leber

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Zn-Konz. Leber	
	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	20,52	1,56
Gr.2(-Zn/+Cd)	15,71	2,29
Gr.3(+Zn/+Cd)	17,03	1,26
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	21,16	1,57
Gr.5(+Zn/-Cd)	26,22	1,51

Retention von stabilem Cadmium in den Nieren

Auch die Bestimmung der Cd-Retention wurde für Nierenrinde und Nierenquerschnitt gesondert durchgeführt.

Tabelle 15 zeigt die arithmetischen Gruppenmittelwerte für Nierenrinde und -querschnitt, sowie die dazugehörigen Standardfehler als $s_{\bar{x}}$.

Es zeigte sich, daß bei allen Gruppen die Werte in der Rinde deutlich höher liegen als im Nierenquerschnitt. Die höchste Retention von Cadmium mit 29,4 $\mu\text{g/g}$ Probe wurde in der Nierenrinde bei den Tieren der Gruppe 2 (-Zn/+Cd) gefunden.

Die Nierenquerschnittswerte bei den Tieren der Gruppen mit Cd-Zulage (Gruppen 2,3,4) machten 66,6 - 73,5 % der Nierenrindenwerte aus.

Während die Cd-Retention der suffizient zinkversorgten Tiere der Gruppe 3 nur geringfügig über jener der Tiere der zink-supplementierten Gruppe 4 liegt, kann eine hochsignifikante Steigerung ($p \leq 0,001$) der Rückstandsbildung um den Faktor 2

bei den Tieren der Zinkmangelgruppe 2 gegenüber den Tieren der zinkversorgten Gruppen 3 und 4 beobachtet werden. Dies trifft sowohl für Rinde wie für Querschnitt zu.

Tab. 15: Mittlere Cadmium- Konzentration in den Nieren

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Nierenrinde		Nierenquerschnitt	
	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	0,12	0,01	0,08	0,01
Gr.2(-Zn/+Cd)	29,38	2,80	21,58	1,53
Gr.3(+Zn/+Cd)	14,91	0,81	10,01	0,70
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	13,31	0,82	9,35	0,62
Gr.5(+Zn/-Cd)	0,15	0,01	0,11	0,001

Retention von stabilem Cadmium in der Leber

Tabelle 16 gibt die Cadmiumkonzentrationen (Gruppenmittelwerte) in der Leber sowie die dazugehörigen Standardfehler als $s_{\bar{x}}$ wieder.

In der Leber sind ähnliche Verhältnisse erkennbar wie in den Nieren. Auch hier zeigen die Tiere der cadmiumbelasteten und zinkunterversorgten Gruppe 2 mit 4,1 $\mu\text{g Cd/g}$ die höchsten Retentionswerte, die ebenfalls cadmiumbelasteten, aber zinkversorgten Tiere der Gruppen 3 und 4 unterscheiden sich nur geringfügig voneinander. Die Werte dieser beiden Gruppen liegen um das Vierfache unter denen der Gruppe 2. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p \leq 0,001$).

Die in der Leber ermittelten Werte sind bei der Zinkmangelgruppe 2 etwa um den Faktor 7 und bei den ausreichend

zinkversorgten Gruppen 3 und 4 etwa um den Faktor 14 niedriger als die entsprechenden Nierenrindenwerte.

Tab. 16: Mittlere Cadmium- Konzentration in der Leber

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Cd-Konz. Leber	
	$\bar{x}$ ($\mu\text{g/g}$)	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	0,02	0,01
Gr.2(-Zn/+Cd)	4,13	0,43
Gr.3(+Zn/+Cd)	1,09	0,07
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	1,05	0,08
Gr.5(+Zn/-Cd)	0,01	0,002

Errechnete Retention von stabilem Cadmium in der gesamten Leber und in der linken Niere

Tabelle 17 gibt die Gruppenmittelwerte der aus den Organgewichten und den Atomabsorptionsanalysen errechneten Gesamtkonzentrationen von Cadmium in der Leber und in der linken Niere an. Der Berechnung der Gesamt-Nierenkonzentration liegen die AAS - Ergebnisse vom Nierenquerschnitt zugrunde. Die Gruppenmittelwerte der Organgewichte mit den entsprechenden Standardfehlern $s_{\bar{x}}$, sowie die insgesamt in Leber und beiden Nieren retinierte Cadmiummenge sind in der Tabelle mitangegeben.

Die Höhe der Lebergewichte korreliert eng mit dem Körpergewicht der Tiere, das der Bestimmung der Gewichtszunahme der Tiere zugrunde lag. Im Gegensatz dazu gibt es im Vergleich der Nierengewichte keine nennenswerten Unterschiede.

Die Tiere der Zinkmangelgruppe 2 weisen trotz ihres im Vergleich zu den Gruppen 3 und 4 geringen Lebergewichtes mit 45 µg die höchsten Konzentrationen an Cadmium in diesem Organ auf. Die Cadmiumkonzentrationen in den Lebern der zinkversorgten Tiere (Gruppen 3 und 4) machen dagegen trotz des knapp 30 % höheren Organgewichtes nur 33 % der Cadmiumkonzentration in den Lebern der Zinkmangeltiere der Gruppe 2 aus.

In den Nieren sind die Konzentrationsunterschiede zwischen der Zinkmangelgruppe 2 und den zinkversorgten Gruppen 3 und 4 nicht so groß. Die Cadmiumkonzentrationen in den Nieren der zinkversorgten Gruppen betragen immerhin noch knapp halb soviel wie die der Zinkmangelgruppe 2.

Die Gesamtretention in der Leber und in beiden Nieren zusammen ist bei der Gruppe 2 mit 95 µg Cd am höchsten. Die zinkversorgten Gruppen 3 und 4 weisen etwa 2,5 mal niedrigere Gesamtwerte auf. Die Cadmiumkonzentrationen in den Organen der nicht cadmiumbelasteten Gruppen 1 und 5 sind entsprechend dem Cadmiumgehalt im Futter (0,1 mg/kg) minimal.

Tab. 17: Mittelere Organgewichte und Gesamt-Cadmiumkonzentrationen in den Organen

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Organgewichte				Cadmiumkonzentrationen		
	Leber		li. Niere		Leber	Niere	Leber+beide
	$\bar{x}(g)$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}(g)$	$s_{\bar{x}}$	(µg)	(µg)	Nieren (µg)
1 (-Zn/-Cd)	11,9	0,3	1,24	0,04	0,24	0,10	0,44
2 (-Zn/+Cd)	10,9	0,4	1,14	0,02	45,09	24,60	94,29
3 (+Zn/+Cd)	13,9	0,4	1,19	0,03	15,13	11,91	38,95
4 (+Zn/+Cd+Zn)	13,9	0,3	1,19	0,02	14,57	11,13	36,83
5 (+Zn/-Cd)	13,5	0,3	1,22	0,02	0,14	0,13	0,40

In Tabelle 18 sind die Gruppenmittelwerte der über das Trinkwasser zugeführten und auf die Laufzeit des Versuchs hochgerechneten Gesamtingestion an Cadmium (vgl. S.45) sowie der prozentuale Anteil der Cadmiumingestion in Leber, linker Niere und in Leber und in beiden Nieren zusammen dargestellt. Die Werte ergeben sich aus dem prozentualen Verhältnis der in Tabelle 17 angegebenen Cd-Organkonzentrationen zu den entsprechenden Gesamtingestionswerten.

Die Cadmiumingestion der Gruppe 2 war mit 71,7 mg am höchsten und liegt damit um ca. 20 % über den Ingestionismengen der zinkversorgten Gruppen 3 und 4.

Tab. 18: Gesamtingestion an Cadmium und prozentualer Anteil der ingestierten Cadmiummenge in Leber und Nieren

5 Gruppen (n = 10 bzw. 12)

Gruppe	Gesamtingestion pro Tier $\bar{x}(\mu\text{g})$	% der ingestierten Cd-Menge in		
		Leber	Niere	Leber u. beide Nieren
1 (-Zn/-Cd)	----	----	----	----
2 (-Zn/+Cd)	71700	0,06	0,03	0,13
3 (+Zn/+Cd)	60300	0,03	0,02	0,07
4 (+Zn/+Cd+Zn)	59500	0,02	0,02	0,06
5 (+Zn/-Cd)	----	----	----	----

5. 5. Bestimmung des Zinkstatus mittels Alkalischer Phosphatase

Die Tabelle 19 gibt die Analysenwerte der drei Enzymbestimmungen als arithmetische Gruppenmittelwerte sowie die prozentualen Standardfehler als $s_{\bar{x}}$ wieder.

Der Unterschied zwischen den Zinkmangelgruppen und den zinkversorgten Gruppen ist zu allen Untersuchungszeitpunkten hochsignifikant ($p \leq 0,001$).

Die Differenzen zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 3, 4 und 5 sind dagegen unbedeutend.

Die Tatsache, daß alle Werte der letzten Untersuchung um fast die Hälfte unter denen der vorhergehenden Bestimmungen liegen, ist darauf zurückzuführen, daß die Seren aus Verfahrensgründen nicht direkt nach der Blutentnahme analysiert, sondern erst tiefgefroren und später bestimmt wurden.

Erfahrungsgemäß sinken dabei die Enzymaktivitäten stark ab.

Tab. 19: Konzentration der Alkalischen Phosphatase im Serum nach 30, 60 und 173 Tagen nach Versuchsbeginn: Vergleich der Gruppenmittelwerte

5 Gruppen ($n = 12$)

Gruppe	30 Tage		60 Tage		173 Tage	
	Units/l		Units/l		Units/l	
	$\bar{x}_1$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}_2$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}_3$	$s_{\bar{x}}$
Gr.1(-Zn/-Cd)	68	2,7	67	4,5	34	1,6
Gr.2(-Zn/+Cd)	75	3,5	64	3,5	27	3,0
Gr.3(+Zn/+Cd)	109	3,5	103	4,2	60	2,5
Gr.4(+Zn/+Cd+Zn)	102	2,9	94	3,3	64	3,2
Gr.5(+Zn/-Cd)	98	4,0	100	4,8	57	3,3

6 DISKUSSION

Über die gesamte Versuchsdauer kam es in keiner der fünf verschiedenen Versuchstiergruppen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen oder diätbedingten Todesfällen.

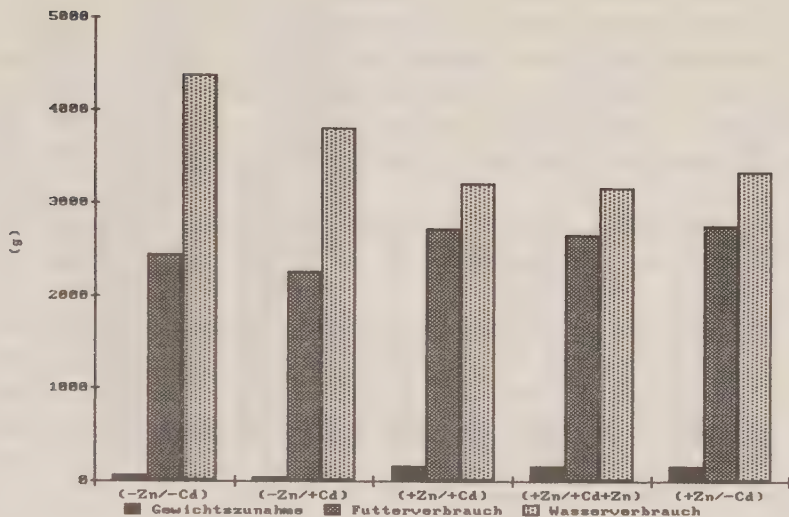
Entsprechend ihrem deutlich niedrigeren Futterverbrauch nahmen die Tiere der Zinkmangelgruppen 1 und 2 bis zu viermal weniger an Gewicht zu. Die cadmiumbelastete Zinkmangelgruppe 2 hatte den geringsten Futterverbrauch und die geringste Gewichtszunahme.

Im Gegensatz zum Futterverbrauch konsumierten die Tiere beider Zinkmangelgruppen wesentlich mehr Trinkwasser als die zinkversorgten Tiere.

Eine alleinige Unterversorgung mit Zink bewirkte somit eine geringere Futteraufnahme und Gewichtszunahme und einen erhöhten Trinkwasserverbrauch. Bei Hinzutreten einer diätetischen Cadmiumbelastung zu der Zinkunterversorgung nahm die Gewichtszunahme und der Futterverbrauch weiter ab und der erhöhte Trinkwasserverbrauch ging wieder etwas zurück.

(Abb. 5).

Abb. 5: Einfluß der Zinkversorgung und der Cadmiumbelastung
auf Gewichtsentwicklung, Futter- und
Trinkwasserverbrauch



Bei der Interpretation der Traceruntersuchungen muß der jeweilige Zinkstatus der untersuchten Tiere berücksichtigt werden.

Zum Zeitpunkt der Ersten Untersuchung kann davon ausgegangen werden, daß die Tiere durch Mobilisierung der noch vorhandenen körpereigenen Zinkreserven in der Lage waren, die diätetische Zinkunterversorgung zumindest teilweise zu kompensieren. Zum Zeitpunkt der Zweiten Untersuchung mußte die Depletion dagegen wesentlich weiter fortgeschritten gewesen sein, wodurch sich die genannten Reserven allmählich erschöpft hatten.

Dementsprechend sind die ^{65}Zn -Ganzkörperretentionen der Zinkmangeltiere in der Zweiten Untersuchung wesentlich höher

als zum Zeitpunkt der Ersten Untersuchung. Umgekehrt veränderten sich diese Werte für die zinkversorgten Tiere infolge ihres gleichbleibenden Zinkstatus von der Ersten zu der Zweiten Untersuchung kaum. Die Steigerung zur Zeit der Zweiten Untersuchung betrug für die Zinkmangeltiere knapp 30 %, für die zinkversorgten Tiere dagegen nur etwa 8 %. Diese 8 %ige Steigerung bei den zinkversorgten Tieren hat ihre Ursache in der kürzeren Laufzeit der zweiten Traceruntersuchung, was zu einer entsprechend geringeren Ausscheidungsmenge des Isotops führte.

Die Nettosteigerung der ^{65}Zn -Ganzkörperretention infolge der fortgeschritteneren Zinkdepletion bei den Zinkmangeltieren liegt somit bei ca. 20 %.

Der Prozentanteil der verabreichten Tracermenge in der Leber und in den Nieren ist im Gegensatz zum eben Gesagten in der Zweiten Untersuchung bei allen Gruppen um mindestens die Hälfte niedriger als in der Ersten Untersuchung, wobei die Relationen der Gruppen zueinander ansonsten weitgehend der Situation der Ganzkörperretentionen entsprechen.

Der Grund hierfür kann wiederum mit der kürzeren Laufzeit der Zweiten Untersuchung erklärt werden, wodurch bei Versuchsende erst eine im Vergleich zur Ersten Untersuchung geringe Menge des Tracers die Zielorgane Leber und Niere erreicht hatte. Erhärtet wird diese Vermutung dadurch, daß der Unterschied zwischen Erster und Zweiter Untersuchung für die der Leber "nachgeschaltete" Niere noch ausgeprägter ist als für die Leber.

Die etwas höheren ^{65}Zn -Konzentrationen in den Organen der Tiere der cadmiumbelasteten Zinkmangelgruppe 2 im Vergleich zu der nicht belasteten Zinkmangelgruppe 1 zeigt, daß eine derartige Cadmiumbelastung einen bestehenden Zinkmangel noch verstärken kann (Abb. 6, 7 u. 8).

Abb. 6: Vergleich der ^{65}Zn -Ganzkörperretentionen aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung

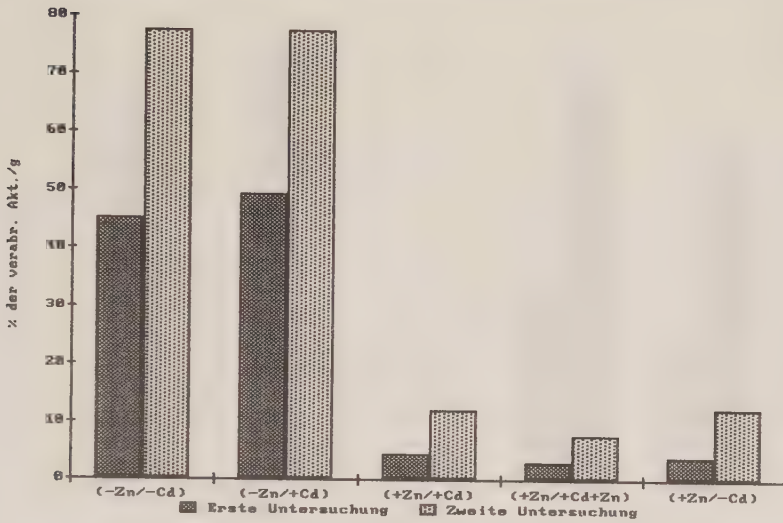


Abb. 7: Vergleich der ^{65}Zn -Konzentrationen in der Leber
aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung

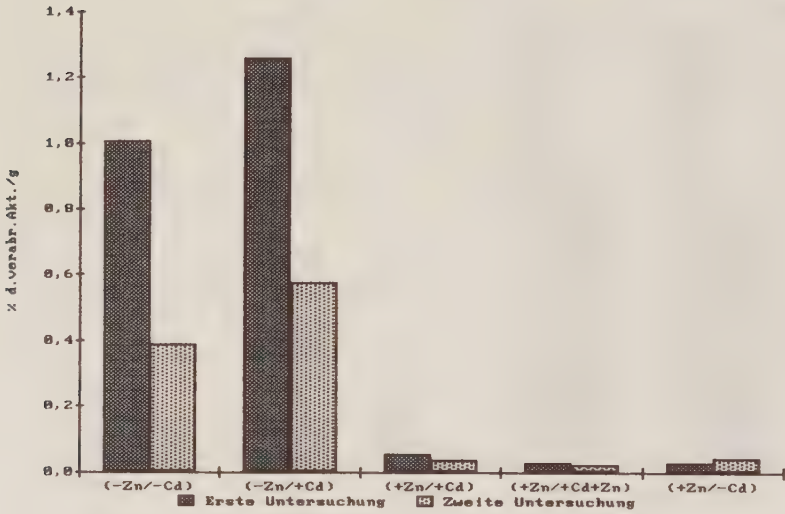
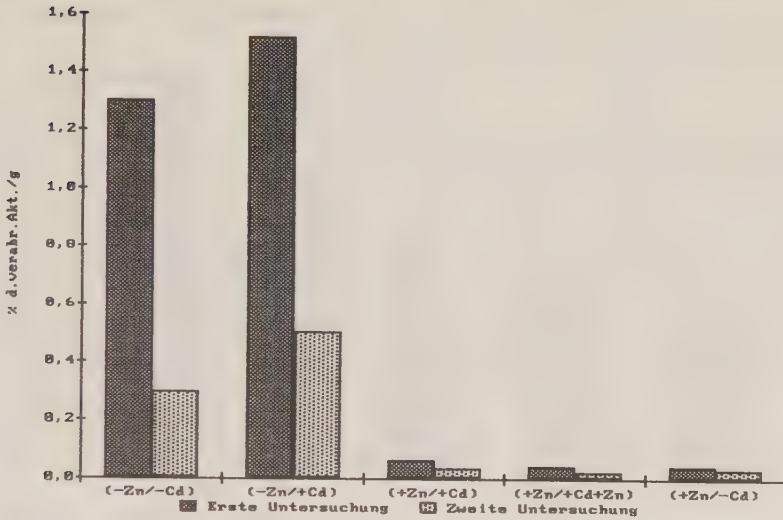


Abb. 8: Vergleich der ^{65}Zn -Konzentrationen in der Niere
aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung



Die mit ^{109}Cd durchgeführten Traceruntersuchungen zeigten, daß eine diätetische Cadmiumbelastung bei den Tieren der Zinkmangelgruppen zu einer tendenziellen Verminderung, bei den zinkversorgten Tieren aber zu einer tendenziellen Steigerung der Tracerretention im Ganzkörper führte.

Auffällig war die unterschiedliche Retention des Tracers in Leber und Niere. In beiden Untersuchungen war ein klarer Organotropismus zu erkennen, der die Niere als eindeutig bevorzugtes Organ für die Cadmiumretention auswies. So konnte bei allen Gruppen in der Ersten Untersuchung pro g Nierengewebe 10 mal mehr Traceraktivität als in der vergleichbaren Menge Lebergewebe nachgewiesen werden, wogegen in der Zweiten Untersuchung dieser Unterschied nur noch etwa halb so groß wie in der Ersten Untersuchung war. Gleichzeitig lagen die Tracerkonzentrationen in der Leber in der Zweiten Untersuchung deutlich über den korrespondierenden Werten aus der Ersten Untersuchung, die Nierenwerte dagegen waren deutlich niedriger als in der Ersten Untersuchung.

Dies legt den Schluß nahe, daß oral aufgenommenes Cadmium zumindest teilweise zunächst in die Leber und von dort im Laufe der Zeit zur Niere gelangt.

In beiden Untersuchungen ergaben sich darüberhinaus im Ganzkörper sowie in den untersuchten Organen höhere Tracerretentionswerte für die Tiere der Zinkmangelgruppen als für die zinkversorgten Tiere. Bei der Zweiten Untersuchung war dieser Unterschied ausgeprägter als in der Ersten Untersuchung. Dies legt die Vermutung nahe, daß auch die Cadmiumretention positiv mit dem Fortschreiten der Zinkdepletion korreliert (Abb. 9, 10 u. 11).

Abb. 9: Vergleich der ^{109}Cd -Ganzkörperretentionen aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung

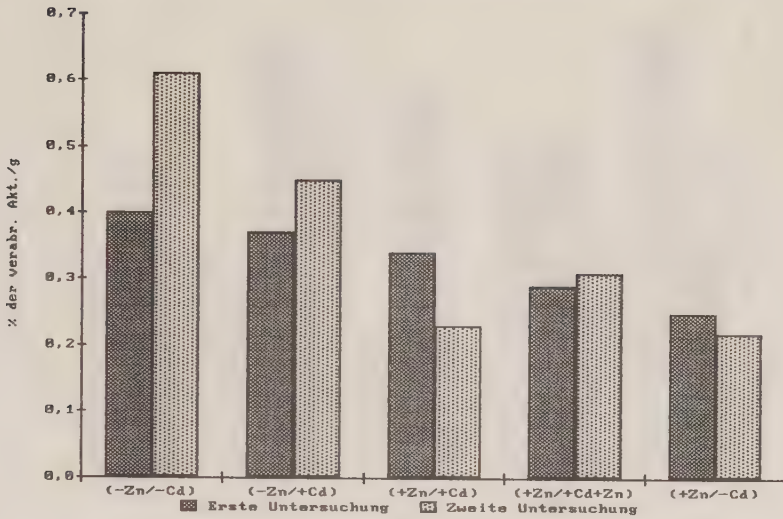


Abb. 10: Vergleich der ^{109}Cd -Konzentrationen in der Leber
aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung

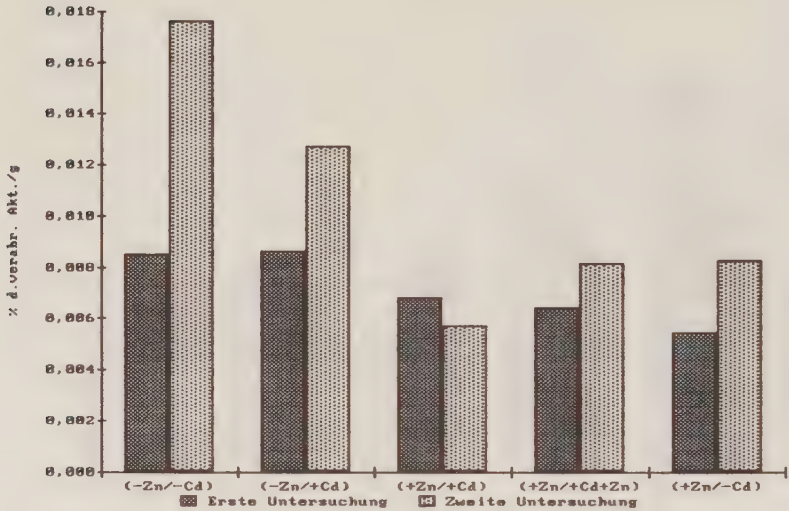


Abb. 11: Vergleich der ^{109}Cd -Konzentrationen in der Niere
aus der Ersten und der Zweiten Traceruntersuchung



Für die Retention von stabilem Zink in der Niere konnten eindeutige antagonistische Wechselwirkungen zwischen der Cadmiumbelastung und der Höhe der Zinkversorgung erkannt werden. Die Höhe der Zinkretention in der Niere korrelierte dabei positiv mit der Höhe des Zinkgehaltes in der Diät und negativ mit der Cadmiumbelastung im Trinkwasser.

So retinierten die Tiere der zinkübersorgten Gruppe 4 trotz ihrer Cadmiumbelastung über 20 % mehr Zink als die adäquat zinkversorgte, ebenfalls cadmiumbelastete Gruppe 3.

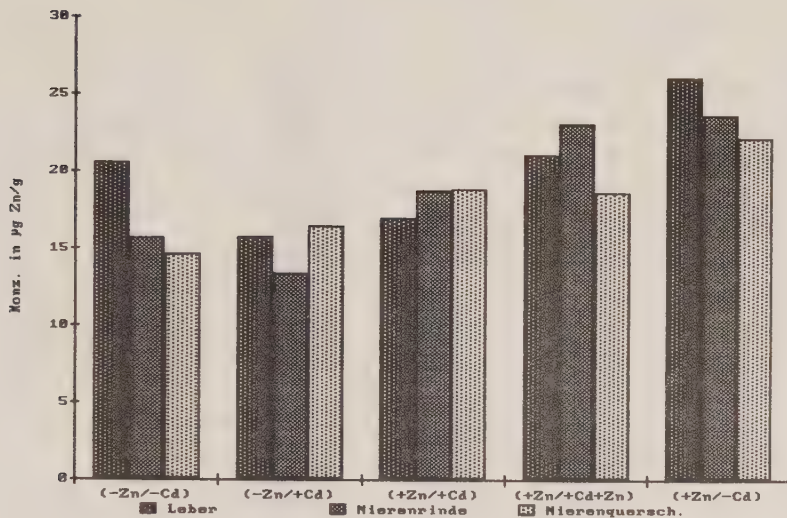
Unterschiede in der gleichen Größenordnung fielen im Vergleich der Gruppen 3 und 5 auf. Die Cadmiumbelastung der Gruppe 3 hatte hier eine gleichfalls ca. 20 %ige Verringerung der Zinkretention in der Nierenrinde zur Folge.

Eine cadmiumbedingte Verminderung des Zinkgehaltes in der Niere konnte folglich durch eine Zinkübersorgung kompensiert werden.

In der Leber waren die beschriebenen Korrelationen aufgrund der relativ hohen Retentionswerte der Gruppe 1 nicht so eindeutig nachweisbar wie in den Nieren.

Die Zinkmangelgruppe 2 wies aber auch hier infolge der Cadmiumbelastung ebenfalls signifikant niedrigere Zinkkonzentrationen als die andere - nicht cadmiumbelastete - Zinkmangelgruppe 1 auf (Abb. 12).

Abb. 12: Vergleich der durchschnittlichen Retention von stabilem Zink in Leber, Nierenrinde und Nierenquerschnitt (Gruppenmittelwerte)



Sowohl in der Niere wie auch in der Leber waren die Konzentrationen an stabilem Cadmium bei der Zinkmangelgruppe 2 signifikant höher als bei den beiden anderen cadmiumbelasteten Gruppen 3 und 4.

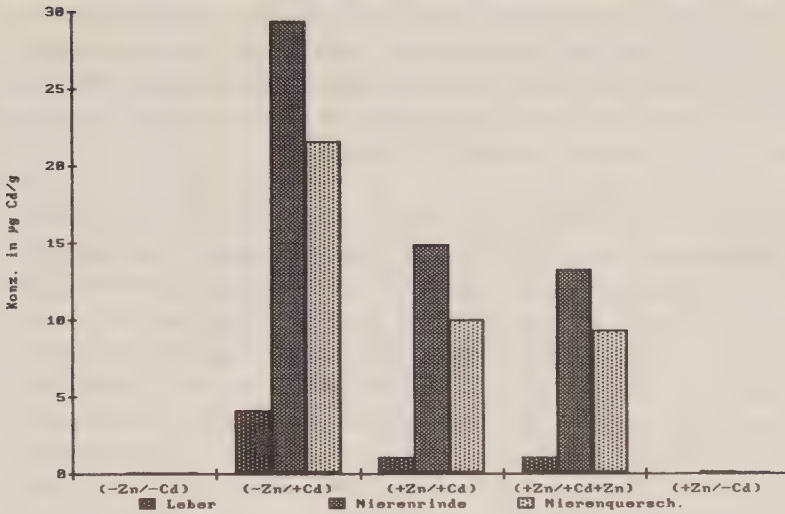
In der Niere lagen die Cadmiumkonzentrationen der Tiere der Gruppe 2 um etwa das Doppelte, in der Leber ungefähr um das Vierfache über den Werten der beiden anderen Gruppen.

Die Konzentrationen in der Leber betrugen bei der Gruppe 2 ca. 4 $\mu\text{g/g}$ gegenüber etwa 1 $\mu\text{g/g}$ bei den zinkversorgten Gruppe und lagen damit um das 7 bzw. 14 fache unter den korrespondierenden Nierenrindenkonzentrationen.

Die Retentionssituation von stabilem Cadmium in der Niere stellte sich so dar, daß in der Nierenrinde bei allen Gruppen deutlich mehr Cadmium abgelagert wurde als im Nierenquerschnittsgewebe. Die für die Nierenquerschnittsproben ermittelten Werte von ca. 10 $\mu\text{g/g}$ bei den zinkversorgten Gruppen 3 und 4 bzw. 21,6 $\mu\text{g/g}$ bei der Zinkmangelgruppe 2 machten etwa 70 % der entsprechenden Nierenrindenkonzentrationen aus.

Im Gegensatz zu der Situation bei der Zinkretention hatte eine Zinkübersorgung bei gleichzeitiger Cadmiumbelastung höchstens einen tendenziellen Einfluß auf die Cadmiumrückstandsbildung in den untersuchten Organen (Abb. 13)

Abb. 13: Vergleich der durchschnittlichen Retention von stabilem Cadmium in Leber, Nierenrinde und Nierenquerschnitt (Gruppenmittelwerte)



7 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Zinkgehaltes in der Diät auf die Kinetik des Zink- und Cadmiumstoffwechsels und die damit zusammenhängende Cadmiumrückstandsbildung in Lebern und Nieren von erwachsenen, männlichen Wistarratten in einem halbjährigen Fütterungsversuch dokumentiert. Dabei konnten enge antagonistische Wechselwirkungen zwischen den beiden Spurenelementen aufgezeigt werden.

Die Beeinflussung des Zinkstoffwechsels wurde anhand von Traceruntersuchungen mit ^{65}Zn und atomabsorptionsspektrometrischen Analysen des Zinkgehaltes der Organe verfolgt. Dabei konnte gezeigt werden, daß sich die bei den zinkunterversorgten Tieren auftretende Zinkdepletion durch Cadmium in der Diät noch weiter verstärkte. Dies äußerte sich in einer signifikanten Abnahme des Zinkgehaltes in den untersuchten Organen der cadmiumbelasteten Tiere. Dieser cadmiumbedingte Effekt, der nicht nur bei einer Unterversorgung mit Zink, sondern auch bei normaler Zinkversorgung zu beobachten war, konnte durch eine überoptimale Zinkversorgung jedoch weitgehend kompensiert werden.

Die Kinetik und der Stoffwechsel von Cadmium wurden mit ^{109}Cd -Traceruntersuchungen und atomabsorptionsspektrometrischen Analysen von Leber- und Nierenproben untersucht. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Organe der zinkunterversorgten Tiere die höchsten Cadmiumkonzentrationen aufwiesen. Mit Konzentrationen von ca. $22 \mu\text{g/g}$ in der Niere lagen die Werte dieser Tiere um das Doppelte über denen der normal zinkversorgten Tiere. In der Leber waren die Unterschiede sogar noch größer; Konzentrationen von $4 \mu\text{g/g}$ bei den zinkunterversorgten Tieren stellten das Vierfache der bei den adäquat zinkversorgten Tieren ermittelten Werten dar. Eine

über den adäquaten Bedarf hinausgehende Zinksupplementierung übte höchstens eine tendenzielle Schutzfunktion in bezug auf die Cadmiumrückstandsbildung aus. Ein Vergleich der untersuchten Organe ließ eine eindeutige Priorität der Niere - insbesondere der Nierenrinde - für die Cadmiumrückstandsbildung erkennen. Die Cadmiumkonzentrationen waren hier bis zu 14 mal höher als in der Leber. Dies macht deutlich, daß der Weg des oral aufgenommenen Cadmiums zumindest teilweise über die Leber zur Niere als eigentlichem Zielorgan führt.

Obwohl bei den eingesetzten Cadmiumzulagen und Zinkrestriktionen noch keine klinisch auffälligen Gesundheitsstörungen zu verzeichnen waren, belegen die Ergebnisse doch eindrucksvoll die Notwendigkeit einer auch im Bereich der Spurenelemente ausgewogenen Diätzusammensetzung.

Auch bei einer relativ geringen diätetischen Cadmiumbelastung kombiniert mit einem Mangel an Zink in der Diät muß mit einem *circulus vitiosus* gerechnet werden, der darin besteht, daß die fütterungsbedingte Zinkdepletion zu einer vermehrten Cadmiumretention und diese ihrerseits zu einer weiteren Zunahme der Zinkverarmung führt. Ohne Berücksichtigung der Interaktionen mit anderen Elementen und der davon abhängigen Cadmiumkinetik kann die Gefährdung durch eine an sich subtoxische Cadmiumbelastung daher leicht unterschätzt werden.

SUMMARY

Cadmium Retention in the Liver and the Kidneys of Rats as Influenced by Different Levels of Zinc in the Diet

A long-term feeding experiment was undertaken to study the influence of the zinc level in the diet upon the kinetics of the zinc and cadmium metabolism and upon the cadmium retention in the liver and kidneys of grown-up male rats. It became obvious that there were strong antagonistic interactions between the two trace elements.

The influence upon the zinc metabolism was observed by means of ^{65}Zn tracer studies and atomic absorption spectrometry of liver and kidney samples.

It could be shown that the zinc depletion seen in the animals on the low-zinc diet was aggravated by addition of cadmium to the drinking water, resulting in a significant decrease of the zinc level in the organs of the cadmium-exposed animals. This cadmium-related effect which occurred not only in connection with the low-zinc diet, but also with the zinc-sufficient diet could fairly well be compensated for by an over-adequate supply with zinc.

The kinetics of the cadmium metabolism were studied with ^{109}Cd tracer studies and, again, with atomic absorption spectrometry of organ samples. The samples of the animals on low-zinc diets had the highest cadmium concentrations. The kidney concentration values of about $22 \mu\text{g Cd/g}$ of these animals were about two times higher than those of the animals on the normal zinc diets. The differences in the liver were even greater, concentrations of $4 \mu\text{g Cd/g}$ versus $1 \mu\text{g Cd/g}$ represented a four fold higher retention in the zinc-deficient animals. An over-adequate zinc supply proved to exercise at best a tendency in

protecting against cadmium retention. Comparing liver and kidney showed that there was a clear priority of the kidney - especially of the renal cortex - for the retention of cadmium. This indicates that cadmium at least partially passes through the liver on the way to its virtual target organ, the kidney.

Even though the experimental cadmium exposition and zinc restrictions did not lead to obvious clinical health affections of the animals, the findings of the experiment clearly point out the necessity for a well balanced diet, including a sufficient supply with essential trace elements. A relatively low dietary cadmium intake combined with a zinc deficiency in the diet may lead to a vicious circle in which a diet-related zinc depletion could cause an increased cadmium retention which then might lead to a further aggravation of the zinc depletion. The danger of an otherwise subtoxic cadmium exposition can easily be underestimated if the kinetics of cadmium metabolism and its interactions with other elements are not taken into careful consideration.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- AISEN, P. and I. LISTOWSKY, 1980:
Iron transport and storage proteins.
Ann. Rev. Biochem., 49, 357 - 393
- ANKE, M., A: HENNIG, H. J. SCHNEIDER, B. GROPPPEL und M. GRÜN,
1976: Der Einfluß des Schadstoffes Cadmium auf den
Stoffwechsel und die Gesundheit von Tier und Mensch.
Math.- Naturwiss. Rundschau, 25, 241 - 261
- ANKE, M., A: HENNIG, H. J. SCHNEIDER, H. LÜDKE, W. VON GARDEN,
and H. SCHLEGEL, 1970: The interrelations between
cadmium, zinc, copper, and iron in metabolism of hens,
ruminants, and man.
In: Trace Element Metabolism in Animals - 1, 317 - 320xxx
- ANKE, M., A: HENNIG, B. GROPPPEL, M. PARTSCHEFELD, and M. GRÜN,
1977: The biochemical role of cadmium.
In: Trace Element Metabolism in man and animals - 3,
(Ed.: Kirchgessner, M), pp. 540 - 584
- ANKE, M., H. KRONEMANN, B. GROPPPEL und E. RIEDEL, 1984:
Die biologische Bedeutung kleinster Kadmiummengen für die
Fauna.
Wiss. Z. Karl-Marx-Univ., Leipzig, Math.-Naturwiss. R.
33, 157 - 165
- BERG, D. und W. E. KOLLMER, 1983:
Absorption of cadmium from the intestine of the rat:
Frequency distribution after a dose labelled by
radioactivity during chronical ingestion.
In: Heavy Metals in the Environment, Internationale
konferenz Heidelberg, 553 - 556

- BERNARD, A., A. OULED, C. VIAU, H. OLDIGES, and R. LAUWERYS,
1985: Dose/effect relationships for the nephrotoxic
action of cadmium in rat. Influence of age and exposure
mode.
In: Heavy Metals in the Environment, 2, Internationale
Konferenz Athen, 70 - 72
- BOZELKA, B. E., P. M. BURKHOLDER, and L. W. CHANG, 1978:
Cadmium, a metallic inhibitor of antibody-mediated
immunity in mice.
Environm. Res., 16, 390 - 402
- BRUWAENE, VAN R., G. B. GERBER, R. KIRCHMANN, and J. COLARD,
1982: Transfer and distribution of radioactive cadmium in
dairy cows.
Inst. J. Environ. Stud., 19 (1), 47 - 51
- BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN,
1980: Bericht der Bundesregierung zur Entschließung des
Bundesrates vom 6. 4. 1979 zur Ersten Verordnung zur
Änderung der Düngemittelverordnung.
Drucksache 308 / 80
- BUNDSCHERER, B., W. A. RAMBECK, W. E. KOLLMER und H.
ZUCKER, 1985: Einfluß des Zinkgehalts im Futter auf die
Cadmiumretention in Leber und Nieren beim Hühnerküken
Z Ernährungswiss., 24, 73-78
- CAMPBELL, J. K. and C. F. MILLS, 1974:
Effects of dietary cadmium and zinc on rats maintained on
diets low in copper.
Proc. Nutr. Soc., 33, 15 A

CHERIAN, M. G., 1983:

Absorption and tissue distribution of cadmium in mice after chronic feeding with cadmium chloride and cadmium-metallothionein.

Bull. Environm. Contam. Toxicol., 30, 33 - 36

CHERIAN, M. G., R. A. GOYER, and L. S. VALBERG, 1978:

Gastrointestinal absorption and organ distribution of oral cadmium chloride and cadmium-metallothionein in mice.

J. Toxicol. Environm. Health, 4, 861 - 868

CHERIAN, M. G. and J. J. VOSTAL, 1977:

Biliary excretion of cadmium in rat: I. Dose-dependent biliary excretion and the form of cadmium in the bile.

J. Toxicol. Environm. Health, 2, 945 - 954

CRÖSSMANN, G., 1981:

Ein Beitrag zur Aufnahme und Rückstandsbildung von Cadmium bei Mastschweinen.

Arch. Lebensmittelhyg., 32, 21 - 24

CUMBROWSKI, J. und R. WEIDENHAUPT, 1983:

Zur Kinetik des Cadmium im jugendlichen Organismus

In: Anke, M. / W. Baumann / H. Bräunlich / C. Brückner (Eds.) 4. Spurenelement - Symposium, Karl-Marx-Universität Leipzig, 306 - 312

DAVIES, N. T. and J. K. CAMPBELL, 1977:

The effect of cadmium on intestinal copper absorption and binding in the rat.

Life Sci., 20, 955 - 960

DRASCH, G., 1982:

Kadmiumbelastung im südbayerischen Raum.
Münch. med. Wschr., 124, Nr. 50

ELINDER, C. G., M. PISCATOR, 1978:

Cadmium and zinc relationships.
Environm. Health Persp., 25, 129 - 132

ELINDER, C. G., M. PISCATOR, and L. LINNMAN, 1977:

Cadmium and zinc relationships in kidney cortex, liver,
and pancreas.
Environm. Res., 13, 432 - 440

FATHI, M. und H. LORENZ, 1980:

Bindungsformen von Hg, Cd und Pb in Biotopen, Verhalten
in der Nahrungskette und Vorkommen in Nahrungsmitteln.
Metabolismus in Pflanze, Tier und Mensch. Eine
Literaturstudie.
ZEBS 1/80, D. Reimer Verlag, Berlin

FLANAGAN, P. R., J. HAIST, and L. S. VALBERG, 1978:

Comparative effects of iron deficiency by bleeding and
low iron diet in the intestine. Absorptive interactions
of iron, cobalt, manganese, zinc, lead, and cadmium.
J. Nutr., 110, 1754

FLANAGAN, P. R., MC LELLAN, J. S., CHERIAN, M. G., CHAMBERLAIN,
M. G. and VALBERG, L. S., 1978: Increased dietary cadmium
absorption in mice and human subjects with iron
deficiency.

Gastroenterology, 74, 841 - 846, 1978

FOX, M. R. S., 1974:

Effect of essential minerals on cadmium toxicity.

A review.

J. Food Sci., 39, 321 - 324

FOX, M. R. S., S. H. TAO, C. L. STONE, and B. E. FRY, JR., 1984:

Effects of zinc, iron, and copper deficiencies on cadmium in tissues of japanese quail.

Environm. Health Persp., 54, 57

FRIBERG, L., G.F. NORDBERG, and V. B. VOULK, 1979:

Handbook on the toxicology of metals.

Elsevier/North Holland Biochemical Press, Amsterdam

FRIBERG, L., G. F. NORDBERG, T. KJELLSTRÖM, and C.-G. ELINDER,

(Eds), 1974: Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal, Vol. 1

CRC Press, Boca Raton, Florida

GRAHAM, J. A., F. J. MILLER, M. J. DANIELS, E. A. PAYNE, and

D. E. GARDNER, 1978: Influence of cadmium, nickel, and chromium on primary immunity in mice.

Environm. Res., 16, 77 - 87

GRASIEWICZ, T. A. and J. C. SMITH, 1978:

Interaction between cadmium and selenium in rat plasma.

Environm. Health Persp., 25, 133

HAGHIRI, F., 1974:

Plant uptake of cadmium as influenced by cation exchange capacity, organic matter, zinc and soil temperature.

J. Environ. Qual., 3, 180 - 183

HAMILTON, D. L. and L. S. VALBERG, 1974:

Relationship between cadmium and iron absorption.

Am. J. Physiol., 227, 1033 - 1037

IARC, 1976:

Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man.

Cadmium and cadmium compounds, 11, 3974

JACOBS, R. M. et al., 1977:

Cadmium metabolism: Individual effects of Zn, Cu, and Mn.

Fed. Proc., 36, 1152

KELLO, D., D. DEKANIC, and K. KOSTIAL, 1979:

Influence of sex and dietary calcium on intestinal cadmium absorption in rats.

Arch. Environ. Health, 34, 30 - 32

KING, B. D., J. W. LASSITER, M. W. NEATHERY, R. P. GENTRY, and

W. J. MILLER, 1979: Effect of dietary cadmium and zinc on tissue ¹⁰⁹Cd contents of orally dosed rats

Nutrition Reports International, Vol. 19, No. 6, pp. 875 - 884

KJELLSTRÖM, T. and G. F. NORDBERG, 1978:

A kinetic model of cadmium metabolism in the human being.

Environm. Res., 16, 248 - 269

KLOKE, K., 1981:

Mündliche Mitteilung beim VCI-Pressesgespräch

"Schwermetalle und Umwelt".

Frankfurt/Main 1981

KOEPPE, D. E., 1977:

The uptake, distribution, and effect of cadmium and lead in plants.

Sci. Tot. Environ., 7, 197 - 206

KOLLER, L. D., J. H. EXON, and J. G. ROAN, 1976:

Humoral antibody response in mice after a single dose exposure to lead or cadmium.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 151, 339 - 342

KOLLMER, W. E. and D. BERG, 1979:

Interrelations between hair content, intravenous dose and retention of Cd in different rat tissues.

J. Radioanal. Chem., 52, 189-197

KOPPE, P., 1982:

Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen anhörung

Umweltbundesamt, Berlin

KOSTIAL, K., D. KELLO, S. JUGO, J. RABAR, and T. MALIKOVIC

1978: Influence of age on metal metabolism and toxicity.

Environm. Health Persp., 25, 81 - 86, 1978

KREUZER, W., K. BUNZL, W. KRACKE, 1981: Zum Übergang von

Cadmium aus dem Futter in Nieren, Lebern und Muskulatur von Schlachtrindern

Fleischwirtsch., 61, 1886 - 1894

KREUZER, W., W. KRACKE, B. SANSONI, P. WISSMATH, 1978:

Untersuchungen über den Blei- und Cadmiumgehalt in Fleisch und Organen von Schlachtrindern;

1. Rinder aus einem wenig umweltbelasteten Gebiet
Fleischwirtsch., 58, 1022

KREUZER, W. und A. ROSOPULO, 1981:

Zur gegenwärtigen Rückstandssituation bei Cadmium, Blei, Quecksilber und Arsen in Fleisch und Organen von Schlachtrindern.

Arch. Lebensmittelhyg., 32, 181 - 200

KRONEMANN, H., 1982:

Die Kadmiumbelastung von Pflanze, Tier und Mensch in der DDR und der VR Ungarn.

Dissertation, Leipzig, Karl-Marx-Universität

LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981:

Technologische Möglichkeiten zur Verhinderung der Cadmiumbelastung der Umwelt.

i. A. des Bayerischen Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen

LAUWERYS, R. R., A. BERNARD, H. ROELS, J.-P. BUCHET, and C. VIAU, 1984: Characterization of cadmium proteinuria in man and rat.

Environm. Health Persp., 54, 147 - 152

MACHELETT, B. und W. PODLESACK, 1983:

Zur Phytotoxizität des Cadmiums.

In: 4. Spurenelement-Symposium Leipzig/Jena, 295 - 299

(Eds: M. Anke, W. Baumann, H. Bräunlich, C. Brückner)

MALLE, K. G., 1982:

Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenanhörung,

Umweltbundesamt, Berlin

MEIRINGER, G, 1985:

Untersuchungen zum Einfluß von Phytat im Futter auf die
Cadmium-Retention in der Niere beim Hühnerküken.
Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München

MIETTINEN, J. K., 1975:

The accumulation and excretion of heavy metals in
organisms.
In: Heavy Metals in the Aquatic Environment
(Ed.: P. A. Krenkel), Pergamon Press, Oxford

MILLER, D. W., R. J. VETTER, R. L. HULLINGER, S. M. SHAW,
1975: The uptake and distribution of ^{115}Cd in calcium and
zinc deficient golden hamsters.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 13, 40 - 43

MONITORING AND ASSESSMENT RESEARCH CENTRE, 1980:

Cadmium in the European Community.
Marc-Report Nr. 26, Chelsea College, London

MURTHY, L., D. P. RICE, and H. G. PETERING, 1978:

Sex differences with respect to the accumulation of oral
cadmium in rats.
In: Trace Element Metabolism in Man and Animals - 3
(Ed.: Kirchgessner)

NENTWIG, U., 1979:

Vergleich der biologischen Verfügbarkeit von anorga-
nischem und in *Scenedesmus acutus* gebundenem Cadmium
durch die Ratte.
Dissertation, FB Ernährungswissenschaften, Justus-Liebig-
Universität Gießen

NOMIYAMA, K. and H. NOMIYAMA, 1976:

Mechanism of urinary excretion of cadmium. Experimental studies in rabbits.

In: Effects and dose-response relationships of toxic metals, (Ed.: G. F. Nordberg), Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam

NORDBERG, G. F., 1972:

Cadmium metabolism and toxicity.

Environ. Physiol. Biochem., 2, 7

OBERDÖRSTER, G. and P. E. MORROW, 1983:

Effects of inhaled cadmium oxide and cadmium transfer across epithelial and endothelial structures of the lung.

In: Heavy Metals in the Environment, Internationale Konferenz Heidelberg

OBERDÖRSTER, G. and H. OLDIGES, 1979:

The clearance of cadmium deposited in the lung by inhalation and by instillation.

Management and Control of Heavy Metals in the Environment, 11 - 14, London

PALLAUF, J., 1982:

Zum Einfluß der Ernährung mit Spurenelementen auf die Qualität von Lebensmitteln tierischer Herkunft.

Übers. Tierernährg., 10, 163 - 188

PARIZEK, J., 1957:

The destructive effect of cadmium ion upon the testicular tissue and its prevention by zinc.

J. Endocr., 15, 56

PARIZEK, J. et al, 1974:

Interaction of selenium with mercury, cadmium, and other toxic metals.

In: Trace Element Metabolism in Animals - 2, p. 119

(Eds: Hoekstra et al), University Park Press Baltimore

PETERING, H. G., 1973:

The effect of cadmium and lead on copper and zinc metabolism.

In: Trace Element Metabolism in Animals - 2,

(Eds : Hoekstra, Suttie, Ganther, Merz)

PISCATOR, 1976:

The chronic toxicity of cadmium.

In: Trace Elements in Human Health and Disease, Vol. 2,

(Ed.: A. S. Prasad)

PISCATOR, M., 1979:

Metabolism and effects of cadmium.

In: Management and Control of Heavy Metals in the

Environment, Internationale Konferenz London, 1 - 6

PISCATOR, M., 1983:

Renale Wirkungen von Cadmium.

In: Spurenelemente - Grundlagen, Ätiologie, Diagnose, Therapie (Ed.: Zumkley, H.)

Verlag G. Thieme, Stuttgart, New York

RABAR, I. and K. KOSTIAL, 1981:

Bioavailability of cadmium in rats fed various diets.

Arch. Toxicol., 47, 63 - 66

RAMM, B. und G. HOFMANN, 1982:

Biomathematik und medizinische Statistik

Ferdinand Enke - Verlag, Stuttgart

RE, M., M. G. GARAGIOLA, and E. CROVATO, 1983:

Cadmium distribution within corn plants as function of cadmium loading of the soil.

Environm. Res., 30, 44 - 49

RUNKEL, K. H. and H. D. PAYER, 1984:

Resorption von Cadmium und Zink aus Futtermitteln und Akkumulation von Cadmium in Leber und Niere.

In: Schwermetalle - Biologische Wirkungen und

Expositionsquellen, GSF - Bericht A6-84, 68 - 77

SCHAFER, S. G. und W. FORTH, 1982:

Cadmium - Bewertung eines Schadstoffes.

Deutsches Ärzteblatt, 43, 39 - 57

SHELLMANN, B., M.- J. HILZ und O. OPITZ, 1980:

Cadmium- und Kupferausscheidung nach Aufnahme von Champignonmahlzeiten.

Z. Lebensm. Unters. Forsch., 171, 189 - 192

SCHENKEL, H., 1986:

Zum Einfluß verschiedener Nahrungsfaktoren auf das Stoffwechselverhalten von Cadmium bei landwirtschaftlichen Nutztieren.

In: Angewandte Wissenschaft, Heft 335, 137-158

SCHMITT, Y., 1988:

Die Bestimmung von Spurenelementen im klinisch-chemischen Laboratorium.

mta 3, 11, 893-901

SCHWARZ, K. and J. E. SPALLHOLZ, 1977:

The potential essentiality of cadmium.

In: Kadmium 2, (Eds: Anke, M. und H. J. Schneider),

pp. 188 - 192

- SHAIKH, M. A. and L. M. SMITH, 1984:
Biological indicators of cadmium exposure and toxicity.
Experientia, 40, 36 - 43
- SHARMA, R. P., J. C. STREET, M. P. VERMA, and J. L. SHUPE,
1979: Cadmium uptake from feed and its distribution to
food products of livestock.
Environm. Health Persp., 28, 59 - 66
- SHIRAISHI, Y., 1975:
Cytogenetic studies in 12 patients wit Itai-Itai-disease.
Humangenetik, 27, 31 - 44
- STONARD, M. D. and M. WEBB, 1976:
Influence of dietary cadmium on the distribution of the
essential metals copper, zinc, and iron in tissues of the
rat.
Chem. Biol. Interactions, 15, 349 - 363
- SULLIVAN, M. F., J. T. HARDY, B. M. MILLER, and R. L. BUSCHBOM,
and T. C. SIEWICKI, 1984: Absorption and distribution of
cadmium in mice fed diets containing either inorganic or
oyster-incorporated cadmium.
Toxicology And Applied Pharmacology, 72, 210 - 217
- SWERDEL, M. R. and R. J. COUSINS, 1982:
Induction of kidney metallothionein and metallothionein
messenger RNA by zinc and cadmium
J. Nutr., 112, 801-809
- TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978: Factors influencing
metabolism and toxicity of metals. A consensus report.
(Ed.: G. F. Nordberg)
Environ. Health Persp., 35, 3 - 41

TRAVIS, C. C. and A. G. HADDOCK, 1980:

Interpretation of the observed age-dependency of cadmium body burdens in man.

Environm. Res., 22, 46 - 60

UMLAND, F. and E. Cosack, 1984:

Cadmium statement.

Fresenius Z. Anal. Chem., 318, 581 - 587

VALLEE, B. L. and D. D. ULMER, 1972:

Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead.

A. Rev. Biochem., 41, 91 - 128

VERBAND DEUTSCHER LANDWIRTSCHAFTLICHER UNTERSUCHUNGS- UND

FORSCHUNGSANSTALTEN, 1983: Schwermetalle in der Nahrung -
akute Gefährdung für Mensch und Tier?

Ergebnisse des Info-Tages 1982.

VDLUFA-Schriftenreihe, 6/83

WASHKO, P. W. and R. J. COUSINS, 1976:

Metabolism of ^{109}Cd in rats fed normal and low-calcium diets.

J. Toxicol. Environm. Health, 1, 1055 - 1066

WASHKO, P. W. and R. J. COUSINS, 1977:

Role of dietary calcium and calcium-binding protein in cadmium toxicity in rats.

J. Nutr., 107, 920 - 928

WELZ, B., 1975:

Atomabsorptionsspektrometrie.

Verlag Chemie, Weinheim

WELZEL, 1982

Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen
anhörung
Umweltbundesamt, Berlin

WHO, 1972:

Evaluation of certain food additives and of the
contaminations mercury, lead, and cadmium.
16th Report Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
Additives, Genua
WHO Technical Report Series No. 505

WHO/FAO, 1972:

Evaluation of mercury, lead, cadmium, and the food
additives amaranth, diethylpyrocabonate and octyl
gallate.
WHO Food Additives Series No. 4, Geneva

WINKLER, C., W. A. RAMBECK, W. E. KOLLMER und H. ZUCKER, 1984:
Der Einfluß der Calcium-, Phosphor- und Vitamin D- Zufuhr
auf die Cadmium-Retention in Leber und Nieren beim
wachsenden Huhn.
Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde, 51,
250 - 256

ZUMKLEY, H. 1983:

Cadmium.
In: Spurenelemente - Grundlagen, Ätiologie, Diagnose,
Therapie (Ed.: Zumkley, H)
Verlag G. Thieme, Stuttgart, New York

Sehr herzlich danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. vet. habil. W. A. Rambeck für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine immer freundliche Beratung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Zucker danke ich herzlich für seine vielen Anregungen und die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr. W. E. Kollmer, Institut für Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH in München-Neuherberg, gilt mein Dank für viele wertvolle Anregungen und für die Bereitstellung des AAS - Labors, ebenso Herrn H. Ruhstorfer für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der Cd- und Zn- Analysen.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau S. Möllenstädt, Frau M. Reithmaier, Frau R. Schmidt und Frau A. Wetzl für ihre engagierte und unermüdliche Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Wolfgang Herbert Hipp

5. Mai 1959	geboren in Reutlingen verheiratet; zwei Kinder Vater: Ernst Hipp Mutter: Gertrud Hipp geb. Herrmann
1965 - 1970	Grundschule Mägerkingen
1970 - 1976	Friedrich-List-Gymnasium, Reutlingen
1976 / 1977	Platteville High School Platteville, Wisconsin, USA
1977 - 1980	Gymnasium Gammertingen
Mai 1980	Abitur
1980 - 1981	Zivildienst in Tübingen, chir. Pflege- dienst / Kinder- und Jugendpsychiatrie
WS 1981/82 - SS 1987	Studium der Tiermedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
Juli / Sept. 1987	Staatsexamen; Approbation
November 1987	Beginn der Arbeiten für die vorliegende Dissertation
Mai 1988 - Januar 1989	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfs- kraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungs- physiologie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians- Universität München

